

デルティバ錠 50 mg

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	4
2.7.6 個々の試験のまとめ	8
2.7.6.1 生物薬剤学試験	14
2.7.6.1.1 旧製法製剤* 単回投与試験 (英国) (外国人, 旧製剤: 242-■-101 試験, 添付資料番号 5.3.1.1-01) 【参考資料】	14
2.7.6.1.2 単回及び反復投与試験 (外国人: 242-■-101 試験, 添付資料番号 5.3.1.1-02) 【評価資料】	32
2.7.6.1.3 単回投与試験 (中国) (外国人: 242-■-801-01 試験, 添付資料番号 5.3.1.1-03) 【評価資料】	84
2.7.6.1.4 反復投与試験 (中国) (外国人: 242-■-802-01 試験, 添付資料番号 5.3.1.1-04) 【評価資料】	104
2.7.6.2 臨床薬物動態試験	131
2.7.6.2.1 単回投与試験 (日本) (242-■-001 試験, 添付資料番号 5.3.3.1-01) 【評価資料】	131
2.7.6.2.2 旧製法製剤* 反復投与試験 (英国) (外国人, 旧製剤: 242-■-101 試験, 添付資料番号 5.3.3.1-02) 【参考資料】	158
2.7.6.2.3 反復投与試験 (日本) (242-■-001 試験, 添付資料番号 5.3.3.1-03) 【評価資料】	189
2.7.6.2.4 投与法検討試験 (外国人: 242-■-211 試験, 添付資料番号 5.3.3.1-04) 【評価資料】	227
2.7.6.2.5 旧製法製剤* 7 日間 EBA 試験 (外国人, 旧製剤: 242-■-102 試験, 添付資料番号 5.3.3.2-01) 【参考資料】	245
2.7.6.2.6 14 日間 EBA 試験 (外国人: 242-■-101 試験, 添付資料番号 5.3.3.2-02) 【評価資料】	261
2.7.6.2.7 エタンプトール及び Rifater [®] 併用時の相互作用 (外国人: 242-■-202 試験, 添付資料番号 5.3.3.4-01) 【評価資料】	292
2.7.6.2.8 抗 HIV 薬併用時の相互作用 (外国人: 242-■-209 試験, 添付資料番号 5.3.3.4-02) 【評価資料】	330
2.7.6.2.9 エファビレンツ併用時の相互作用 (外国人: 242-■-212 試験, 添付資料番号 5.3.3.4-03) 【評価資料】	384
2.7.6.3 臨床薬力学試験	407
2.7.6.3.1 ¹⁴ C-デラマニド単回投与試験 (外国人: 242-■-102 試験, 添付資料番号 5.3.4.1-01) 【評価資料】	407

2.7.6.4	有効性及び安全性試験	422
2.7.6.4.1	多剤耐性肺結核患者を対象としたプラセボとの二重盲検試験 (242-█-204 試験, 添付資料番号 5.3.5.1-01) 【評価資料】	422
2.7.6.4.2	多剤耐性肺結核患者を対象とした長期投与試験 (242-█-208 試験, 添付資料番号 5.3.5.2-01) 【評価資料】	550
2.7.6.4.3	多剤耐性肺結核患者を対象とした用量漸増試験 (外国人 : 242-█-210 試験, 添付資料番号 5.3.5.2-02) 【評価資料】	615
2.7.6.4.4	治療転帰評価のための登録試験 (242-█-116 試験, 添付資料番号 5.3.5.4-01) 【参考資料】	649

略号一覧

略号	省略していない表現
95% CI	95% confidence interval, 95%信頼区間
ACTH	Adrenocorticotropic hormone, 副腎皮質刺激ホルモン
Ae	Amount of total radioactivity eliminated in the urine over the collection period
AFB	Acid fast bacilli, 抗酸菌
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome, エイズ, 後天性免疫不全症候群
ALT	Alanine aminotransferase, アラニン・アミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time, 活性化部分トロンボプラスチン時間
ARV	Antiretroviral drug, 抗レトロウイルス薬
AST	Aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AV	Atrio ventricular, 房室(性)の
BID	Twice daily, 1日2回
BLOQ	Below the limit of quantification, 定量限界未満
BMI	Body mass index, 肥満指数 = 体重(kg) ÷ 身長(m) ²
CI	Confidence interval, 信頼区間
CV	Coefficient of variation, 変動係数
ECG	Electrocardiogram, 心電図
fe	The percentage of the total dose excreted in the urine as unchanged drug
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidase, γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HBsAg	Hepatitis B surface antigen, B型肝炎表面抗原
HCV-Ab	Hepatitis C virus antibody, C型肝炎ウイルス抗体
HIV	Human immunodeficiency virus, ヒト免疫不全症ウイルス
HIV-1/2Ab	Human immunodeficiency virus antibody, ヒト免疫不全症ウイルス抗体
IMP	Investigational medicinal product, 治験薬
ITT	Intention-to-treat
LDH	Lactate Dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
LLT	Low Level Term, MedDRAの下層語
LOCF	Last non-missing observation carried forward
MDR-TB	Multidrug-resistant tuberculosis, 多剤耐性肺結核
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, ICH国際医薬用語集
MGIT	Mycobacterial Growth Indicator Tubes
MIC	Minimum inhibitory concentration, 最小発育阻止濃度
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview 精神疾患簡易構造化面接法
MTB	Mycobacterium tuberculosis, 結核菌
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, 非ステロイド性抗炎症薬
OBR	Optimized background regimen, 最適な標準治療法
OTC	Over-the-counter (drug), 一般用医薬品
PAS	Para-amino-salicylic acid, p-アミノサリチル酸
PP	Per protocol, 治験実施計画書に適合した
PT	Prothrombin time, プロトロンビン時間
QT	QT interval, QT間隔
QTc	Corrected QT interval, 補正QT間隔
QTcB	Individually corrected QT interval using Bazett's formula, Bazettの式を用いた個々の補正QT間隔
QTcF	Individually corrected QT interval using Fridericia's formula, Fridericiaの式を用いた個々の補正QT間隔
SCC	Sputum culture conversion
SD	Standard deviation, 標準偏差
SE	Standard error, 標準誤差

TB	Tuberculosis, 結核
XDR-TB	extensively drug-resistant tuberculosis, 超多剤耐性肺結核

薬物動態パラメータ

略号	省略していない表現
AUC_%Extrap	AUC _∞ における外挿比率
AUC _{24h}	AUC from time zero to 24 hours, 投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _∞	AUC from time zero to infinity, 投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _∞ /D	用量あたりの AUC _∞
AUC _t	AUC calculated from time zero to the last observable concentration at time t, 投与後 0 時間から最終測定可能時間 (t) までの AUC
AUC _τ	Area under the plasma concentration versus time curve from time zero to τ for the 24-hour dosing interval
C _{24h}	Observed plasma concentration at 24 hours postdose, 投与後 24 時間の血漿中濃度
CL/F	Apparent total body clearance of drug from plasma following extravascular administration, 血管外投与時の血漿全身クリアランス
CLR/BW	単位体重あたりの腎クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration of the drug, 最高血漿中濃度
MRT	Mean residence time, 平均滞留時間
PK	Pharmacokinetic, 薬物動態
R _{n,ac} (C _{24h})	n 回目投与時と初回投与時の C _{24h} の比
R _{n,ac} (C _{max})	n 回目投与時と初回投与時の C _{max} の比
R _{n,ac} (AUC _{24h})	n 回目投与時と初回投与時の AUC _{24h} の比
t _{1/2}	Elimination half-life, 血中消失半減期
t _{1/2,z}	Terminal-phase elimination half-life, 最終相の血中消失半減期
t _{max}	Time to maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度到達時間
V _{z/F}	Volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration, 血管外投与時の最終相の分布容積
V _{z/F/BW}	単位体重あたりの血管外投与時の最終相の分布容積
λ_z	最終相の消失速度定数

略号 (名称)	構造式	由来
OPC-67683 OPC-242 (デラマニド)		原薬
OPC-67833		デラマニドの ラセミ体
DM-6704 (R)-DM-6701		代謝物 (光学活性体)
DM-6701		代謝物 (ラセミ体)
DM-6705 (R)-DM-6702		代謝物 (光学活性体)
DM-6702		代謝物 (ラセミ体)
DM-6706 (R)-DM-6703		代謝物 (光学活性体)
DM-6703		代謝物 (ラセミ体)
(S)-DM-6717		代謝物 (光学活性体)
DM-6717		代謝物 (ラセミ体)

2.7.6 個々の試験のまとめ

略号(名称)	構造式	由来
(S)-DM-6718		代謝物 (光学活性体)
DM-6718		代謝物 (ラセミ体)
(4RS,5S)-DM-6720		代謝物 (4R, 5S 体及び 4S, 5S 体の混合物)
DM-6720		代謝物 (ラセミ体) (4R, 5S 体, 4R, 5R 体, 4S, 5S 体及び 4S, 5R 体の混合物)
(4R,5S)-DM-6721		代謝物 (光学活性体) (4R, 5S 体)
DM-6721		代謝物 (ラセミ体) (4R, 5S 体及び 4S, 5R 体の混合物)
(4S,5S)-DM-6722		代謝物 (光学活性体) (4S, 5S 体)
DM-6722		代謝物 (ラセミ体) (4R, 5R 体及び 4S, 5S 体の混合物)

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6 個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた国内と海外で実施した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。いずれの試験も既に終了し、完全な報告書が存在する。

なお、試験の目的、対象、評価項目を含む本項の記載について、できるだけ試験間で統一した表現としたことから、個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。また、「治験責任・分担医師」については、「治験責任医師等」と略して記載した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
生物薬剤学試験							
242-■-101 5.3.1.1-01 (英国) (参考資料)	安全性, 忍容性, 薬物動態, 性差, 食事の影響	単回投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人	プラセボ, 5 mg, 15 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg	単回投与 (パート2の被験者はパート1と併せて200 mg 単回投与を2回実施)	56	完了 20■.■.■ ~ 20■.■.■
242-■-101 5.3.1.1-02 (英国) (評価資料)	安全性, 忍容性, 薬物動態, 性差, 食事の影響	単回投与期 : 単回投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与期 : 反復投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	白人健康成人	単回投与期 : プラセボ, 100 mg, 200 mg, 400 mg 反復投与期 : プラセボ, 100 mg, 200 mg, 400 mg を単回投与後, 1日1回反復投与	単回投与期 : 単回投与 反復投与期 : 単回投与後 10日間	104	完了 20■.■.■ ~ 20■.■.■
242-■-801-01 5.3.1.1-03 (中国) (評価資料)	安全性, 忍容性, 薬物動態, 食事の影響	単回投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男性	プラセボ, 100 mg, 200 mg, 400 mg	単回投与	48	完了 20■.■.■ ~ 20■.■.■

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
242-■-802-01 5.3.1.1-04 (中国) (評価資料)	安全性, 忍容性, 薬物動態	反復投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人	プラセボ, 100 mg, 200 mg を 1 日 2 回	10 日間	32	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■
臨床薬物動態試験							
242-■-001 5.3.3.1-01 (日本) (評価資料)	安全性, 忍容性, 薬物動態, 食事の影響	単回投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	日本人健康成人 男性	プラセボ, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg	単回投与	56	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■
242-■-101 5.3.3.1-02 (英国) (参考資料)	安全性, 忍容性, 薬物動態, 性差	予試験期間： 単回投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 本試験期間： 反復投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	白人健康成人	予試験期間：プラセボ又は 400 mg 本試験期間： プラセボ, 100 mg, 400 mg 単回投与 後, 1 日 1 回反復投与	予試験期間： 単回投与 本試験期間： 単回投与後 10 日間	52	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
242-■-001 5.3.3.1-03 (日本) (評価資料)	安全性, 忍容性, 薬物動態	反復投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	日本人健康成人 男性	プラセボ, 100 mg, 200 mg, 400 mg 単回投与後 1 日 1 回反復投与	単回投与後 10 日間	24	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■
242-■-211 5.3.3.1-04 (米国) (評価資料)	薬物動態, 安全性, 忍容性	反復投与 単施設 無作為化 非盲検 並行群間比較	健康成人	300 mg を 1 日 1 回, 150 mg を 1 日 2 回, 100 mg を 1 日 3 回	10 日間	36	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■
242-■-102 5.3.3.2-01 (南アフリカ) (参考資料)	安全性, 有効性, 薬物動態	反復投与 単施設 無作為化 非盲検 並行群間比較	肺結核患者	デラマニド 400 mg, イソニアジド 300 mg を 1 日 1 回	7 日間	24	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■
242-■-101 5.3.3.2-02 (南アフリカ) (評価資料)	安全性, 有効性, 薬物動態	反復投与 多施設 無作為化 非盲検	肺結核患者	デラマニド 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg 又は Rifafour [®] を 1 日 1 回	デラマニド:14 日間 Rifafour [®] : 10 日間	54	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■
242-■-202 5.3.3.4-01 (米国) (評価資料)	エタンブトール /Rifater [®] との薬物相互作用, 安全性, 忍容性	反復投与 単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人	1～15 日目: デラマニド 200 mg 又は プラセボ + エタンブトール 1100 mg/Rifater [®] 又はプラセボ 16～19 日目: エタンブトール 1100 mg/Rifater [®] 又はプラセボ	デラマニド又はプラセボ: 15 日間 エタンブトール 1100 mg/Rifater [®] 又 はプラセボ: 19 日間	55	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
242-■-209 5.3.3.4-02 (米国) (評価資料)	エファビレンツ, テノフォビル, ロピナビル/リトナビルとの薬物相互作用, 安全性, 忍容性	パイロット 反復投与 単施設 無作為化 非盲検 並行群間比較	健康成人	1) デラマニド 100 mg 1 日 2 回 2) エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 3) エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 + デラマニド 100 mg 1 日 2 回 4) テノフォビル 300 mg 1 日 1 回 5) テノフォビル 300 mg 1 日 1 回 + デラマニド 100 mg 1 日 2 回 6) ロピナビル 400 mg/リトナビル 100 mg 1 日 2 回 7) ロピナビル 400 mg/リトナビル 100 mg 1 日 2 回 + デラマニド 100 mg 1 日 2 回	14 日間	89	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■
242-■-212 5.3.3.4-03 (米国) (評価資料)	エファビレンツとの薬物相互作用, 安全性, 忍容性	反復投与 単施設 無作為化 非盲検 上乗せ 並行群間比較	健康成人	グループ 1: エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 グループ 2: 1 日目夜～8 日目朝: デラマニド 100 mg 1 日 2 回 8 日目夜～17 日目夜: エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回 + デラマニド 100 mg 1 日 2 回	エファビレンツ: 10 日間 デラマニド: 18 日間	30	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■
臨床薬力学試験							
242-■-102 5.3.4.1-01 (英国) (評価資料)	薬物動態, 安全性	単回投与 単施設 非盲検	白人健康成人男性	¹⁴ C-標識デラマニド 100mg	単回投与	6	完了 20■.■.■ ～ 20■.■.■

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
有効性及び安全性試験							
242-■-204 5.3.5.1-01 (日本, フィリピン など 9 カ国) (評価資料)	安全性, 有効性, 薬物動態	多施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	多剤耐性肺結核 患者	OBR に併用してプラセボ, 100 mg, 200 mg を 1 日 2 回	56 日間	481	完了 20■■■ ～ 20■■■
242-■-208 5.3.5.2-01 (日本, フィリピン など 7 カ国) (評価資料)	長期の安全性, 忍容性, 有効性	多施設 非盲検	多剤耐性肺結核 患者	OBR に併用して 100 mg を 1 日 2 回, 必要であれば 200 mg の 1 日 2 回～随時増量	26 週間	213	完了 20■■■ 20■■■
242-■-210 5.3.5.2-02 (ラトビア, リトニア) (評価資料)	安全性, 有効性, 薬物動態, 最大耐用量の確認	多施設 非盲検 漸増法	治療抵抗性の多剤耐性肺結核患者	OBR に併用して 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg を 1 日 2 回	196 日間	10	完了 20■■■ 20■■■
242-■-116 5.3.5.4-01 (日本, フィリピン など 9 カ国) (参考資料)	デラマニド投与後 最大 24 カ月後の治療転帰	非介入, 観察	242-■-204 試験 又は 242-■-210 試験参加者	該当なし	該当なし	425	完了 20■■■ 20■■■

2.7.6.1 生物薬剤学試験

2.7.6.1.1 旧製法製剤* 単回投与試験（英国）（外国人、旧製剤：242-■-101 試験、添付資料番号 5.3.1.1-01）【参考資料】

（1）試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人を対象としたデラマニド 5, 15, 50, 100, 200, 300 mg を単回経口投与した際のデラマニドの安全性、忍容性、薬物動態、安全性と薬物動態に対する食事の影響及び性差の影響を検討する。
試験デザイン	単回投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	健康成人
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への参加について、説明を受け、十分考慮する時間及び機会が与えられ、本人の文書による同意が得られた者 2) 本治験のすべての要求事項を遵守する意思があり、遵守できる者 3) 男性では 18 歳以上 45 歳以下、女性では 18 歳以上 60 歳以下の者 4) 白人（祖父母 4 人共が白人）の者 5) 既往歴、ウイルス検査、身体的徵候及び症状、体温、血圧、脈拍数、心電図検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査の結果より健康と判断された者 6) BMI が 18~29 kg/m² の者。BMI が範囲外の場合は、臨床的に問題がなく、治験依頼者及び治験責任医師が適当と判断した者 7) 初回投与量が 5 mg の被験者では、体重が 70 kg 以上の者 8) 女性では、不妊手術を受けた者又は閉経した者 9) 男性では、治験期間中及び追跡調査のための来院後 58 日間（精子形成の期間を考慮した期間），適切な方法で避妊することに同意する者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への組入れ前 4 カ月以内に他の治験に参加した者 2) 過去 2 年以内に慢性のアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴がある者 3) 喫煙者又は本治験開始前 6 カ月以内に喫煙者であった者 4) 1 日あたり 600 mg 以上のカフェインを摂取する習慣のある者 5) 1 週間あたり 21 unit 以上飲酒する習慣のある者 ※1 unit = エタノールとして 8 g 6) 標準的な量のタンパク質、炭水化物、脂肪を含む食事を摂取していないと、治験責任医師等により判断された者 7) 投与前 12 週間以内に献血した者、又は献血量と同程度 (>350 mL) 失血した者

項目	内容
	<p>8) 臨床的に問題のあるアレルギーを有する者</p> <p>9) 薬剤に対して過敏症と診断された又は疑いのある者</p> <p>10) 入院時に、呼気アルコール濃度検査の結果が陽性となった者</p> <p>11) スクリーニング検査時又は入院時に、尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性となった者</p> <p>12) HIV-1/2Ab, HBsAg 及び/又は HCV-Ab の検査の結果が陽性の者</p> <p>13) 他の薬剤 (OTC のビタミン剤を除く) を使用中又は治験薬投与前 3 週間以内に使用した者。パラセタモールについては、治験薬投与前 2 日以内に使用した者</p> <p>14) 身体的徵候及び症状の異常が認められる者</p> <p>15) 安静時脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超の者</p> <p>16) 収縮期血圧が 95 mmHg 未満又は 145 mmHg 超の者。若しくは、拡張期血圧が 95 mmHg 超又は 50 mmHg 未満の者</p> <p>17) 心電図に関して、AV ブロック, QRS 群延長 (男性及び女性のいずれでも 120 msec 超) 又は QTc 延長 (男性では 430 msec 超, 女性では 450 msec 超) 等、臨床的に問題となる変動が認められた者</p> <p>18) 血液学的検査及び生化学的検査の結果、臨床的に問題となる基準値からの逸脱が認められた者</p> <p>19) 入院前 72 時間以内に激しい運動を行った者</p> <p>20) 呼吸器系障害又は心血管系障害の既往歴があるか、臨床的に問題となる症状を有する者</p> <p>21) 糖尿病及び/又は甲状腺障害の既往歴があるか、症状を有する者</p> <p>22) 精神障害、精神病又は神経学的疾患、自律神経ニューロパチーの既往歴があるか、症状を有し、治験責任医師等により本治験への参加に問題があると判断された者</p> <p>23) 自己免疫性疾患の既往歴があるか、症状を有する者。又は、自己免疫性疾患を発症する素因を有する者</p> <p>24) 腎障害 (アルブミン尿、慢性の感染症) 又は腎機能障害の既往歴を有するか、症状を有する者</p> <p>25) 肝疾患又は肝障害の既往歴を有するか、症状を有する者</p> <p>26) スクリーニング検査時又は入院時に、妊娠検査の結果が陽性となった女性</p> <p>上記基準からわざかに外れていても、治験責任医師及び治験依頼者が臨床的に問題ないと判断した者は治験に含めてよいこととした。</p>
使用薬剤、ロット番号	<p>被験薬</p> <p>デラマニド 5, 25, 100 mg 錠、ロット番号 : [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]</p>

項目	内容
	<p>対照薬 デラマニド 5, 25, 100 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠, ロット番号 : [REDACTED]</p>
用量及び投与方法	<p>本治験では、以下の 3 パートを設けた。投与 1 日目の朝、被験者にデラマニド又はプラセボを絶食下で水 240 mL と共に単回経口投与し、8 日目（初回投与後 7 日）に退院させた。</p> <p>パート 1（逐次增量）： 下記 6 群（1 群あたり 8 例のうち、実薬 6 例/プラセボ 2 例）の男性にプラセボ又はデラマニド 5, 15, 50, 100, 200, 300 mg を無作為に割付け、絶食下で単回経口投与した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 5 mg 群（デラマニド 5 mg 錠又はプラセボ錠を 1 錠） 2) 15 mg 群（デラマニド 5 mg 錠又はプラセボ錠を 3 錠） 3) 50 mg 群（デラマニド 25 mg 錠又はプラセボ錠を 2 錠） 4) 100 mg 群（デラマニド 100 mg 錠又はプラセボ錠を 1 錠） 5) 200 mg 群（デラマニド 100 mg 錠又はプラセボ錠を 2 錠） 6) 300 mg 群（デラマニド 100 mg 錠又はプラセボ錠を 3 錠） <p>パート 2（食事の影響）： パート 1 の 200 mg 群の男性をパート 1 の投与後 14 日に医療機関に再入院させ、高脂肪食後にデラマニド 200 mg 又はプラセボを単回経口投与した。</p> <p>パート 3（性差の影響）： デラマニド 200 mg を、女性 1 群（実薬 6 例/プラセボ 2 例）に絶食下で単回経口投与した。</p>
投与期間	単回投与（パート 2 の被験者はパート 1 と併せて単回投与を 2 回実施）
目標被験者数	64 例
目標被験者数の設定根拠	本治験と同様のデザインの試験において妥当と考えられる例数として、男性は 6 群 8 例（1 群あたり実薬 6 例/プラセボ 2 例）、女性は 1 群 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例）とした。本治験では正式な仮説検定は行わないこととしたため、用量比例性の解析を除き統計手法による算出は行っていない。
評価項目	<p>薬物動態</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 薬物動態 血漿中デラマニドの薬物動態パラメータ (C_{max}, t_{max}, AUC, AUC_t, AUC_{∞}, AUC_{∞_extrap}, $t_{1/2,z}$, λ_z, CL/F, $CL/F/BW$, V_z/F, $V_z/F/BW$, MRT) の評価及び血漿中 DM-6701, DM-6702, DM-6703 の薬物動態パラメータ (C_{max}, t_{max}, AUC_t, AUC_{∞}, $t_{1/2,z}$) の評価 2) 排泄 尿中デラマニドの薬物動態パラメータ (Ae, fe, CLr, CLr/BW) 及

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	び尿中 DM-6701, DM-6702, DM-6703 の薬物動態パラメータ (Ae, fe) の評価 安全性 有害事象, 臨床検査 (尿中コルチゾール/クレアチニン比を含む), バイタルサイン, 心電図検査
解析方法	薬物動態 薬物動態解析対象のすべての絶食男性の AUC_{∞} 及び C_{max} の用量比例性を検討した。回帰式 $PK\ parameter\ values = \alpha * Dose^{\beta}$ を用いて β とその 90% 信頼区間 (β_l, β_u) の予測値を示した。薬物動態プロファイルに対する食事及び性差の影響についての予備的な検討も行った。デラマニド 200 mg を絶食下又は高脂肪食後で投与された男性の薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。食事条件及び分析対象物ごとの AUC 及び C_{max} について, 幾何平均, 変動係数及び絶食/摂食の比を示した。デラマニド 200 mg 投与後の薬物動態パラメータの記述統計量を性別に求めた。性別及び分析対象物ごとの AUC 及び C_{max} について, 幾何平均, 変動係数及び性別の比を示した。
治験実施医療機関	英国 1 施設
治験期間	20■年■月■日～20■年■月■日

2.7.6 個々の試験のまとめ

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1 治験スケジュール

日数	21~3日前 スクリーニング 検査	投与前 2日目	投与 前日	入院期間												追跡 10-14						
				1						2	3	4	5	6	7	8						
投与後時間(h)				投与前	0	1	2	3	4	5	6	7	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168
文書による同意	X																					
適格性の確認	X																					
選択/除外基準の確認	X		X																			
ウイルス検査	X																					
既往歴、合併症	X																					
尿中薬物スクリーニング検査	X		X																			
呼気アルコール濃度検査				X																		
前治療薬/併用薬	X	X																		X		
治験薬投与					X																	
身体的徵候及び症状	X		X													X	X			X	X	
体温	X		X	X												X	X			X	X	
バイタルサイン (血圧、脈拍数)	X		X	X	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象																					X	
心電図検査	X		X ^a		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学的検査、生化学的検査、尿検査	X		X												X	X				X	X	
血液凝固能検査 (PT, APTT)	X		X				X			X		X		X	X	X					X	
副腎機能検査 (尿中コルチゾール/クレアチニン比) ^b																						
尿妊娠検査	X		X																		X	
薬物動態用採血					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
採尿 ^c																						
退院																					X	

^a 投与予定時刻の投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に該当する時刻に実施した。

^b 副腎機能検査（尿中コルチゾール/クレアチニン比）は投与前日、投与 1, 3, 7 日目に測定した。

^c 投与前はスポット尿、投与後は 12 時間までの間は 4 時間間隔蓄尿、24 時間までの間は 12 時間間隔蓄尿、168 時間までの間は 24 時間間隔蓄尿の区間尿とした。

<資料番号 5.3.1.1-01：治験実施計画書 表 9.5.1.2 より作成>

2.7.6 個々の試験のまとめ

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

本治験のスクリーニング検査を受けた 99 例のうち、56 例が無作為化された。56 例全例が本治験を完了した。

(b) 解析したデータセット

安全性解析対象は、治験薬を 1 回以上投与された全 56 例とした。薬物動態解析対象は、デラマニドが投与された 42 例とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の年齢は 30.9 歳（平均値、以下同様）、身長は 177.4 cm、体重は 79.5 kg であった。すべての被験者が白人であった。

年齢の平均値に関しては、男性、女性共に、デラマニド又はプラセボの投与による特記すべき差は認められなかった。しかしながら、男性と女性を比較した際には女性の平均値が高かった。これは、選択基準に「女性では、不妊手術を受けた者又は閉経した者」を規定したためである。

BMI の平均値は、男性、女性共に、デラマニド又はプラセボの投与による特記すべき差は認められなかった。また、男性及び女性の間でも、平均値は同程度であった。

(d) 薬物動態

i) 絶食投与時の血漿中薬物動態

1) デラマニド

デラマニド 5, 15, 50, 100, 200, 300 mg を絶食投与した際の血漿中デラマニド薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-2 及び表 2.7.6.1.1-3 に示した。デラマニドの全身曝露量は、5 から 50 mg にかけて用量の増加に伴って増加したが、100 から 300 mg にかけては、そのような傾向は認められなかった。全体的なデラマニドの全身曝露量の増加は用量の増加率より小さく、 C_{max} 及び AUC_{∞} では、用量比例性は認められなかった。 $t_{1/2,z}$, MRT, V_z/F , $V_z/F/BW$, CL/F 及び $CL/F/BW$ は用量の増加に伴い増加していた。

用量の増加に伴い、デラマニドの吸収過程に上限があることが示唆された。 t_{max} に変化はなかった。

表 2.7.6.1.1-2 男性における血漿中デラマニド薬物動態パラメータ

デラマニド投与量	C_{max} (ng/mL)		AUC_{∞} (ng.h/mL)	
	n	補正幾何平均	n	補正幾何平均
5 mg	6	8.831	6	87.58
15 mg	6	14.14	5	189.4
50 mg	6	24.72	6	297.2
100 mg	6	18.68	6	191.7
200 mg	6	30.74	6	460.7
300 mg	6	28.45	6	421.7

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.3.1.1>

表 2.7.6.1.1-3 男性における血漿中デラマニド薬物動態パラメータ

デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)					
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	MRT (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vz/F (L)
5 mg	2.00 (2.00 ~ 3.00) n = 6	11.87 (4.10) n = 6	15.19 (4.10) n = 6	60.56 (23.73) n = 6	0.7576 (0.3667) n = 6	980.9 (342.3) n = 6	12.18 (4.945) n = 6
15 mg	2.00 (1.00 ~ 5.00) n = 6	24.18 (11.63) n = 5	26.97 (11.55) n = 5	83.83 (31.21) n = 5	1.061 (0.3817) n = 5	2704 (1161) n = 5	35.42 (19.81) n = 5
50 mg	2.50 (2.00 ~ 4.00) n = 6	14.90 (4.04) n = 6	17.69 (3.18) n = 6	190.5 (120.5) n = 6	2.444 (1.553) n = 6	3580 (927.1) n = 6	45.70 (11.43) n = 6
100 mg	2.50 (1.00 ~ 5.00) n = 6	14.77 (9.10) n = 6	17.87 (7.81) n = 6	578.8 (290.2) n = 6	7.181 (3.201) n = 6	10170 (3091) n = 6	126.4 (32.78) n = 6
200 mg	3.00 (2.00 ~ 4.00) n = 6	25.07 (4.53) n = 6	28.73 (4.39) n = 6	466.8 (193.9) n = 6	5.966 (2.625) n = 6	16330 (5842) n = 6	206.5 (74.41) n = 6
300 mg	2.00 (2.00 ~ 5.00) n = 6	26.37 (8.84) n = 6	30.28 (9.21) n = 6	749.9 (298.6) n = 6	9.216 (4.253) n = 6	30450 (23120) n = 6	375.2 (311.5) n = 6

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.3.1.2 より作成>

2) 代謝物 (DM-6701, DM-6702, DM-6703)

デラマニド絶食投与時の各代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-4, 表 2.7.6.1.1-5, 表 2.7.6.1.1-6, 表 2.7.6.1.1-7 に示した。

各代謝物の血漿中濃度が定量不可能であったため, デラマニドの用量増加に伴う代謝物の評価はできなかった。しかしながら, DM-6701 及び DM-6703 についてはデラマニドと比較して遅い t_{max} と長い $t_{1/2,z}$ が観察された。

表 2.7.6.1.1-4 男性における血漿中 DM-6701 薬物動態パラメータ

デラマニド投与量 [比] ^a	幾何平均 (CV%)		
	C _{max} (ng/mL) [比] ^a	AUC _t (ng·h/mL) [比] ^a	AUC _∞ (ng·h/mL) [比] ^a
5 mg [1]	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0
15 mg [3]	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0
50 mg [10]	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0
100 mg [20]	計算せず [計算せず] n = 1	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0
200 mg [40]	2.045 (13.4) [計算せず] n = 5	107.3 (57.7) [計算せず] n = 5	276.1 (6.7) [計算せず] n = 2
300 mg [60]	1.742 (39.3) [計算せず] n = 5	68.47 (54.6) [計算せず] n = 5	計算せず [計算せず] n = 1

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及び CV(%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.3.2.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-5 男性における血漿中 DM-6701 薬物動態パラメータ

デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
	t _{max} (h)	t _{1/2,Z} (h)
5 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0
15 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0
50 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0
100 mg	48.00 (48.00 ~ 48.00) n = 1	計算せず n = 0
200 mg	48.00 (48.00 ~ 72.00) n = 5	56.18 (11.87) n = 2
300 mg	48.00 (48.00 ~ 48.00) n = 5	37.77 n = 1

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.3.2.2 より作成>

表 2.7.6.1.1-6 男性における血漿中 DM-6703 薬物動態パラメータ

デラマニド投与量 [比] ^a	幾何平均 (CV%)		
	C_{max} (ng/mL) [比] ^a	AUC_t (ng·h/mL) [比] ^a	AUC_{∞} (ng·h/mL) [比] ^a
5 mg [1]	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0
15 mg [3]	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0
50 mg [10]	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0
100 mg [20]	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0	計算せず [計算せず] n = 0
200 mg [40]	1.561 (20.1) [計算せず] n = 5	142.9 (53.5) [計算せず] n = 5	計算せず [計算せず] n = 1
300 mg [60]	1.266 (22.6) [計算せず] n = 5	94.70 (92.7) [計算せず] n = 3	393.8 (25.8) [計算せず] n = 2

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及び CV(%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.3.4.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-7 男性における血漿中 DM-6703 薬物動態パラメータ

デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
5 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0
15 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0
50 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0
100 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0
200 mg	96.00 (72.00 ~ 144.00) n = 5	166.51 n = 1
300 mg	48.00 (48.00 ~ 72.02) n = 5	153.47 (22.58) n = 2

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.3.4.2 より作成>

ii) 食事の影響

1) デラマニド

デラマニドの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を表 2.7.6.1.1-8 及び表 2.7.6.1.1-9 に示した。

デラマニド 200 mg 投与において、摂食下では絶食下と比較してデラマニドの全身曝露量が大きく增加了。C_{max}, AUC_t 及び AUC_∞は食後投与することで 5~6 倍に增加了。CL/F, CL/F/BW, V_z/F, V_z/F/BW は食後投与することで減少した。食事によってデラマニドの生物学的利用率が增加することが示唆された。

表 2.7.6.1.1-8 男性における血漿中デラマニド薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)		
		C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng.h/mL)	AUC _∞ (ng.h/mL)
絶食	200 mg	30.74 (45.6) n = 6	407.0 (49.1) n = 6	460.7 (43.9) n = 6
摂食	200 mg	163.8 (29.2) n = 6	2486 (46.3) n = 6	2554 (45.0) n = 6

n : 幾何平均及び CV(%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.4.1.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-9 男性における血漿中デラマニド薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件	デラマニド 投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)					
			t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)	MRT (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	V _z /F (L)
絶食	200 mg	3.00 (2.00 ~ 4.00) n = 6	25.07 (4.53) n = 6	28.73 (4.39) n = 6	466.8 (193.9) n = 6	5.966 (2.625) n = 6	16330 (5842) n = 6	206.5 (74.41) n = 6
摂食	200 mg	2.50 (2.00 ~ 5.00) n = 6	28.95 (4.27) n = 6	31.69 (4.49) n = 6	84.88 (39.49) n = 6	1.086 (0.5207) n = 6	3623 (2100) n = 6	45.87 (25.75) n = 6

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.4.1.2 より作成>

2) 代謝物 (DM-6701, DM-6702, DM-6703)

各代謝物の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を表 2.7.6.1.1-10, 表 2.7.6.1.1-11, 表 2.7.6.1.1-12, 表 2.7.6.1.1-13, 表 2.7.6.1.1-14, 表 2.7.6.1.1-15 に示した。

DM-6701 は食後投与することで AUC_t 及び AUC_∞ がわずかに增加了。DM-6703 においては、明らかな変化は見られなかった。DM-6702 については、絶食下では定量不可能であったが、摂食下では C_{max} 及び AUC_t が定量可能となったため、食後投与することで全身曝露量が增加了ことが示唆された。t_{max} と t_{1/2,z} に関しては、食事投与による明確な影響は認められなかった。

表 2.7.6.1.1-10 男性における血漿中 DM-6701 薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng.h/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)
絶食	200 mg	2.045 (13.4) n = 5	107.3 (57.7) n = 5	276.1 (6.7) n = 2
摂食	200 mg	2.077 (27.1) n = 6	130.6 (58.7) n = 6	306.1 (28.9) n = 4

n : 幾何平均及び CV(%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.4.2.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-11 男性における血漿中 DM-6701 薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
絶食	200 mg	48.00 (48.00 ~ 72.00) n = 5	56.18 (11.87) n = 2
摂食	200 mg	48.00 (24.00 ~ 96.00) n = 6	73.70 (33.82) n = 4

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.4.2.2 より作成>

表 2.7.6.1.1-12 男性における血漿中 DM-6702 薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng.h/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)
絶食	200 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0	計算せず n = 0
摂食	200 mg	1.997 (31.4) n = 6	263.5 (46.1) n = 6	計算せず n = 1

n : 幾何平均及び CV(%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.4.3.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-13 男性における血漿中 DM-6702 薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
絶食	200 mg	計算せず n = 0	計算せず n = 0
摂食	200 mg	108.03 (4.00 ~ 144.00) n = 6	203.85 n = 1

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.4.3.2 より作成>

表 2.7.6.1.1-14 男性における血漿中 DM-6703 薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)
絶食	200 mg	1.561 (20.1) n = 5	142.9 (53.5) n = 5	計算せず n = 1
摂食	200 mg	1.612 (35.6) n = 6	154.8 (59.7) n = 6	822.2 (16.2) n = 2

n : 幾何平均及び CV(%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.4.4.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-15 男性における血漿中 DM-6703 薬物動態パラメータに対する食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
絶食	200 mg	96.00 (72.00 ~ 144.00) n = 5	166.51 n = 1
摂食	200 mg	72.03 (72.00 ~ 144.00) n = 6	221.76 (15.38) n = 2

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.4.4.2 より作成>

iii) 性差の影響

1) デラマニド

デラマニド 200 mg 投与時の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響を表 2.7.6.1.1-16 及び表 2.7.6.1.1-17 に示した。

C_{max} , AUC_t 及び AUC_{∞} は女性と比較して男性において大きかった。また、女性において $t_{1/2,z}$ と MRT は長く、 V_z/F , $V_z/F/BW$ は大きかった。これらのことよりデラマニドの分布過程と排泄過程に性差があることが示唆された。しかしながら、女性の年齢が男性と比較して明らかに高いことは考慮に入れるべきである（女性 : 50.2 歳、男性 : 26.7 歳）。その他のパラメータについて性差は認められなかった。

表 2.7.6.1.1-16 血漿中デラマニド薬物動態パラメータに対する性差の影響

性別	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)
男性	200 mg	30.74 (45.6) n = 6	407.0 (49.1) n = 6	460.7 (43.9) n = 6
女性	200 mg	19.92 (56.3) n = 6	358.2 (55.9) n = 6	451.6 (45.1) n = 6

n : 幾何平均及び CV(%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.5.1.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-17 血漿中デラマニド薬物動態パラメータに対する性差の影響

性別	デラマニド投与量	中央値(範囲)	算術平均値(標準偏差)					
			t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	MRT(h)	CL/F(L/h)	CL/F/BW(L/h/kg)	Vz/F(L)
男性	200 mg	3.00 (2.00 ~ 4.00) n = 6	25.07 (4.53) n = 6	28.73 (4.39) n = 6	466.8 (193.9) n = 6	5.966 (2.625) n = 6	16330 (5842) n = 6	206.5 (74.41) n = 6
女性	200 mg	3.00 (2.00 ~ 4.00) n = 6	51.55 (6.42) n = 6	59.80 (6.68) n = 6	475.7 (183.1) n = 6	6.743 (2.263) n = 6	34600 (12440) n = 6	490.6 (149.5) n = 6

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.5.1.2 より作成>

2) 代謝物 (DM-6701, DM-6702, DM-6703)

デラマニド 200 mg 投与時の各代謝物の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響を表 2.7.6.1.1-18, 表 2.7.6.1.1-19, 表 2.7.6.1.1-20, 表 2.7.6.1.1-21 に示した。

デラマニドに類似して, DM-6701 は女性と比較して男性で全身曝露量が大きかった。しかしながら, DM-6703 に関しては, 性差は認められなかった。DM-6702 については, 血漿中濃度が定量不可能であったため, 性差の評価は行われなかった。

表 2.7.6.1.1-18 血漿中 DM-6701 薬物動態パラメータに対する性差の影響

性別	デラマニド投与量	幾何平均(CV%)		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng.h/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)
男性	200 mg	2.045 (13.4) n = 5	107.3 (57.7) n = 5	276.1 (6.7) n = 2
女性	200 mg	1.763 (18.2) n = 6	75.63 (55.4) n = 6	204.9 (13.3) n = 2

n : 幾何平均及び CV(%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.5.2.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-19 血漿中 DM-6701 薬物動態パラメータに対する性差の影響

性別	デラマニド投与量	中央値(範囲)	算術平均値(標準偏差)	
			t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
男性	200 mg	48.00 (48.00 ~ 72.00) n = 5		56.18 (11.87) n = 2
女性	200 mg	48.00 (48.00 ~ 48.03) n = 6		53.87 (4.84) n = 2

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.5.2.2 より作成>

表 2.7.6.1.1-20 血漿中 DM-6703 薬物動態パラメータに対する性差の影響

性別	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng.h/mL)	AUC_{∞} (ng.h/mL)
男性	200 mg	1.561 (20.1) n = 5	142.9 (53.5) n = 5	計算せず n = 1
女性	200 mg	1.638 (22.8) n = 6	137.4 (53.9) n = 6	400.1 (24.7) n = 5

n : 幾何平均及びCV(%)の算出に使用した非0値の数

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.5.4.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-21 血漿中 DM-6703 薬物動態パラメータに対する性差の影響

性別	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,Z}$ (h)
男性	200 mg	96.00 (72.00 ~ 144.00) n = 5	166.51 n = 1
女性	200 mg	72.00 (48.00 ~ 72.12) n = 6	147.38 (20.03) n = 5

<資料番号 5.3.1.1-01 : Table 11.4.1.5.4.2 より作成>

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

すべての被験者にデラマニド 5, 15, 50, 100, 200, 300 mg 又はプラセボを、絶食下で単回経口投与した。その 14 日後、200 mg 群の男性にデラマニド 200 mg 又はプラセボを高脂肪食後に単回経口投与した。

ii) 有害事象

パート 1 (逐次增量) , パート 2 (食事の影響) , パート 3 (性差の影響) で発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.1.1-22, 表 2.7.6.1.1-23, 表 2.7.6.1.1-24 にそれぞれ示した。

パート 1 (逐次增量) では、男性でのデラマニドの用量増加に伴う有害事象の増加は認められなかった。最もよく見られた有害事象は処置後局所反応であり、デラマニド投与に 17 例、プラセボ投与に 5 例発現した。次いでよく見られた有害事象は ALT 増加であり、デラマニド投与に 4 例、プラセボ投与に 1 例発現した。

パート 2 (食事の影響) では、デラマニド 200 mg を投与した男性に発現した有害事象は頭痛及び咽喉頭疼痛が絶食下及び摂食下の各 1 例に発現したのみであり、食事の有無による差はなかった。プラセボ投与に発現した有害事象は処置後局所反応であり、絶食下に 1 例、摂食下に 2 例であった。

パート 3 (性差の影響) では、男性と比較し、女性で有害事象の発現率が高かった。プラセ

ボ投与でも同様の傾向が認められた。最もよく見られた有害事象は処置後局所反応であり、デラマニド投与女性の2例及びプラセボ投与男性の1例に発現した。デラマニド投与男性では発現しなかった。

高度と判定された有害事象はなかった。

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

パート1（逐次增量）では、男性でのデラマニドの用量増加に伴う副作用の増加は認められなかった。最大用量であるデラマニド300mg投与男性では、副作用は発現しなかった。最もよく見られた副作用はALT増加であり、デラマニド5mg投与、15mg投与、50mg投与、100mg投与の各1例に発現した。また、頭痛が200mg投与の1例で発現した。プラセボ投与で発現した副作用は、悪寒、ALT増加、食欲不振、頭痛が各1例であった。

パート2（食事の影響）では、頭痛がデラマニド絶食下投与の1例のみに発現した。

パート3（性差の影響）では、デラマニド投与女性1例及びデラマニド投与男性1例にそれぞれALT増加及び頭痛が発現した。

表 2.7.6.1.1-22 パート1（逐次增量）で発現した有害事象及び副作用

投与量	有害事象の発現例数 (%)	副作用の発現例数 (%)	有害事象の発現件数	副作用の発現件数
5mg群 (N = 6)	6 (100)	1 (16.7)	7	1
15mg群 (N = 6)	5 (83.3)	1 (16.7)	9	2
50mg群 (N = 6)	3 (50.0)	1 (16.7)	3	1
100mg群 (N = 6)	4 (66.7)	1 (16.7)	4	1
200mg群 (N = 6)	1 (16.7)	1 (16.7)	1	1
300mg群 (N = 6)	3 (50.0)	0	4	0
プラセボ群 (N = 12)	7 (58.3)	2 (16.7)	12	4

因果関係が否定できない有害事象：「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係があるかもしれない」，または治験薬との関連性は「不明」で判定した。

MedDRA/J V6.1

<資料番号 5.3.1.1-01 : 12.2.1.1 より作成>

表 2.7.6.1.1-23 パート2（食事の影響）で発現した有害事象及び副作用

投与量	有害事象の発現例数 (%)	副作用の発現例数 (%)	有害事象の発現件数	副作用の発現件数
200mg群（絶食）(N = 6)	1 (16.7)	1 (16.7)	1	1
200mg群（摂食）(N = 6)	1 (16.7)	0	1	0
プラセボ群（絶食）(N = 2)	1 (50.0)	0	1	0
プラセボ群（摂食）(N = 2)	2 (100)	0	2	0

因果関係が否定できない有害事象：「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係があるかもしれない」，または治験薬との関連性は「不明」で判定した。

MedDRA/J V6.1

<資料番号 5.3.1.1-01 : 12.2.1.2 より作成>

表 2.7.6.1.1-24 パート3（性差の影響）で発現した有害事象及び副作用

投与量	有害事象の発現例数 (%)	副作用の発現例数 (%)	有害事象の発現件数	副作用の発現件数
200 mg群（男性）（N = 6）	1 (16.7)	1 (16.7)	1	1
200 mg群（女性）（N = 6）	3 (50.0)	1 (16.7)	5	1
プラセボ群（男性）（N = 2）	1 (50.0)	0	1	0
プラセボ群（女性）（N = 2）	2 (100)	0	2	0

因果関係が否定できない有害事象：「明らかに関係あり」，「多分関係あり」，「関係があるかもしれない」，または治験薬との関連性は「不明」で判定した。

MedDRA/J V6.1

＜資料番号 5.3.1.1-01 : 12.2.1.3 より作成＞

iv) 死亡、 その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象は認められなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は認められなかった。

vii) 臨床検査、 副腎機能検査

治験期間を通しての臨床検査値

生化学的検査においてパート1～3のいずれの期間でも、ALT（平均値、以下同様）の投与前値からのわずかな増加が認められた。また、より程度は低いものの、ASTの投与前値からの増加も同様に認められた。当該事象は治験責任医師等により、摂取カロリー過剰及び身体活動減少によるものと判定された。

他の臨床検査値で、臨床的に問題となる投与前値からの変動は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常は認められなかった。

viii) バイタルサイン

バイタルサインでは、臨床的に問題となる可能性のある投与前値からの変動は認められなかった。

ix) 心電図検査

治験期間を通じて異常は認められたものの、治験責任医師等により臨床的に問題となる可能性のある異常ではないと判定された。各種心電図検査パラメータの投与開始前からの変化量で、

特記すべき変動は認められなかった。500 msec 以上 QT が延長した被験者はなかった。

パート 1 (逐次增量) では、デラマニド 50 mg 投与の 1 例で投与後 6 時間に QTcB 延長 (450 msec 超) が認められた。また、すべての用量において少なくとも 1 例の 1 時点に軽微な QTcB 延長 (431～450 msec) が認められた。デラマニド 300 mg 投与を除くプラセボ投与も含めたすべての群に少なくとも 1 例の 1 時点で 30 msec 超の QTcB 延長が認められた。軽微な QTcB 延長と 30 msec 超の QTcB 延長の両方を発現したのは 7 例であった。デラマニド 50, 100, 300 mg 投与の少なくとも 1 例の 1 時点に軽微な QTcF 延長 (431～450 msec) が認められた。デラマニド 15, 50 mg 投与とプラセボ投与の少なくとも 1 例の 1 時点で 30 msec 超の QTcF 延長が認められた。

パート 2 (食事の影響) では、デラマニド絶食下投与の 1 例に軽微な QTcB 延長 (431～450 msec) が認められ、30 msec 超の QTcB 延長がデラマニド投与で 3 例 (摂食下の 3 例、そのうち 1 例は絶食下でも発現) とプラセボ投与で 1 例認められた。30 msec 超の QTcF 延長はデラマニド摂食下投与の 2 例で認められた。

パート 3 (性差の影響) では、デラマニド投与男女各 1 例に軽微な QTcB 延長 (男性 : 431～450 msec, 女性 : 451～470 msec) が認められ、この 2 例にデラマニド投与女性 1 例を含めた 3 例に 30 msec 超の QTcB 延長が認められた。軽微な QTcB 延長と 30 msec 超の QTcB 延長の両方を発現した女性は、軽微な QTcF 延長 (451～470 msec) と 30 msec 超の QTcF 延長も発現した。30 msec 超の QTcB 延長が認められた別の女性は 30 msec 超の QTcF 延長も発現した。

(f) 結論

全身曝露量は、用量増加に伴いほぼ比例して増加したが、高用量では、デラマニドの吸収量に限界があることが推測された。

C_{max} 及び AUC_{∞} に用量比例性は認められなかった。

デラマニドの全身曝露量は絶食下と比較して摂食下でより増加した。これらの結果は摂食下でデラマニドの生物学的利用率が増加することを示唆している。なお、DM-6701 と DM-6702 についても食後投与で全身曝露量の増加が認められた。

デラマニド 200 mg 投与において、デラマニドと DM-6701 の全身曝露量に関しては性差が認められ、わずかだが男性の全身曝露量が大きかった。しかしながら、200 mg 投与における女性の平均年齢は 50.2 歳で、男性の 26.7 歳と比べて明らかに高いことに留意すべきである。

本治験においてデラマニドは有害事象、臨床検査 (尿中コルチゾール/クレアチニン比を含む)、バイタルサイン、心電図検査、身体的徵候及び症状の観点から評価したときに忍容性が示された。いずれの安全性評価項目に関しても、食事の影響や性差の影響は認められなかった。

2.7.6.1.2 単回及び反復投与試験（外国人：242-■-101 試験、添付資料番号 5.3.1.1-02）
【評価資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人を対象にデラマニド 100, 200 及び 400 mg を単回経口投与（以下、単回投与期）及び 100, 200 及び 400 mg を反復経口投与（以下、反復投与期）した際の安全性、忍容性、薬物動態及び性差の影響を検討する。また、単回投与時の食事の影響について検討する。
試験デザイン	単回投与期：単回投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 反復投与期：反復投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	白人健康成人
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への参加について、説明を受け、十分考慮する時間及び機会が与えられ、本人の文書による同意が得られる者 2) 本治験のすべての要求事項を遵守する意思があり、遵守できる者 3) 18～45 歳の者 4) 白人（祖父母 4 人共が白人）の者 5) 既往歴、ウイルス検査、身体的徵候及び症状、体温、血圧、脈拍数、12 誘導心電図（以下、心電図検査）、血液学的検査、生化学的検査、尿検査の結果より健康と判断された者 6) BMI が 18～29 kg/m² の者。BMI が範囲外の場合は、臨床的に問題がなく、治験依頼者及び治験責任医師が適当と判断した者 7) 男性では、治験期間中及び治験薬の最終投与後 10 週間（精子形成の期間を考慮した期間）適切な方法で避妊することに同意する者 8) 女性では、治験期間中及び治験薬の最終投与後 10 週間（排卵周期を考慮した期間）適切な方法で避妊することに同意する者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験の登録前 12 週間以内に何らかの治験薬の投与を受けた者 2) 過去 2 年以内に慢性のアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴がある者 3) 喫煙者又は本治験開始前 6 カ月以内に喫煙者であった者 4) 1 日あたり 600 mg 以上のカフェインを摂取する習慣のある者 5) 1 週間あたり 21 unit 以上飲酒する習慣のある者 ※1 unit = エタノールとして 8 g 6) 標準的な量のタンパク質、炭水化物、脂肪を含む食事を摂取していないと、治験責任医師等により判断された者 7) 投与前 12 週間以内に献血した者、又は献血量と同程度 (>350 mL) 失血した者 8) 臨床的に問題のあるアレルギーを有する者

項目	内容
	<p>9) 薬剤に対して過敏症と診断された又は疑いのある者</p> <p>10) 入院時に、呼気アルコール濃度検査の結果が陽性となった者</p> <p>11) スクリーニング検査時又は入院時に、尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性となった者</p> <p>12) HIV-1/2Ab, HBsAg 及び/又は HCV-Ab の検査の結果が陽性の者</p> <p>13) 他の薬剤 (OTC のビタミン剤を除く) を使用中又は治験薬投与前 3 週間以内に使用した者。パラセタモールについては、治験薬投与前 2 日以内に使用した者</p> <p>14) 身体的徵候及び症状の異常が認められる者</p> <p>15) 安静時脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超の者</p> <p>16) 収縮期血圧が 95 mmHg 未満又は 145 mmHg 超の者。若しくは、拡張期血圧が 95 mmHg 超又は 50 mmHg 未満の者</p> <p>17) 心電図に関して、AV ブロック、QRS 群延長（男性及び女性のいずれでも 120 msec 超）又は QTc 間隔延長（男性では 430 msec 超、女性では 450 msec 超）等、臨床的に問題となる変動が認められた者</p> <p>18) 血液学的検査及び生化学的検査の結果、臨床的に問題となる基準値からの逸脱が認められた者</p> <p>19) 入院前 72 時間以内に激しい運動を行った者</p> <p>20) 呼吸器系障害又は心血管系障害の既往歴があるか、臨床的に問題がある現症を有する者</p> <p>21) 糖尿病及び/又は甲状腺障害の既往歴があるか、現症を有する者</p> <p>22) 精神障害、精神病又は神経学的疾患、自律神経ニューロパシーの既往歴があるか、現症を有し、治験責任医師等により本治験への参加に問題があると判断された者</p> <p>23) 自己免疫性疾患の既往歴があるか、現症を有する者。又は、自己免疫性疾患を発症する素因を有する者</p> <p>24) 腎障害（アルブミン尿、慢性の感染症）又は腎機能障害の既往歴を有するか、現症を有する者</p> <p>25) 肝疾患又は肝障害の既往歴を有するか、現症を有する者</p> <p>26) スクリーニング検査時又は入院時に、妊娠検査の結果が陽性となった者</p> <p>27) 女性の場合は、医学的に適切な避妊を行っていない者若しくは妊娠中又は授乳中の者</p>
使用薬剤、ロット番号	<p>被験薬 デラマニド 50 mg 錠、ロット番号 : [REDACTED]</p> <p>対照薬 デラマニド 50 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠、ロット番号 :</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容																																																																																										
	■■■■■																																																																																										
用量及び投与方法	<p>単回投与期</p> <p>下表の 7 グループを設け、各グループで 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例）に二重盲検下で治験薬を単回経口投与した。治験薬は水 240 mL と共に絶食下又は朝食（標準食又は高脂肪食）後 5 分以内に投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グループ名</th><th>投与量</th><th>食事条件</th><th>性別</th><th>デラマニド群</th><th>プラセボ群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100 mg 絶食男性</td><td>100 mg</td><td>絶食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>200 mg 絶食男性</td><td>200 mg</td><td>絶食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>200 mg 絶食女性</td><td>200 mg</td><td>絶食</td><td>女性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>200 mg 標準食男性</td><td>200 mg</td><td>標準食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>400 mg 絶食男性</td><td>400 mg</td><td>絶食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>400 mg 標準食男性</td><td>400 mg</td><td>標準食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>400 mg 高脂肪食男性</td><td>400 mg</td><td>高脂肪食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> </tbody> </table> <p>デラマニド群：デラマニドを投与した群 プラセボ群：プラセボを投与した群</p> <p>当初は、400 mg 投与において高脂肪食摂取後よりも標準食摂取後の C_{max} が低かった場合には 800 mg 投与も予定していた。</p> <p>反復投与期</p> <p>下表の 6 グループを設け、各グループで 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例）に二重盲検下で治験薬を単回経口投与（単回投与セッション）後、7 日間の休薬を経て、1 日 1 回 10 日間反復投与した（反復投与セッション）。治験薬は水 240 mL と共に朝食（標準食）後 5 分以内に投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グループ名</th><th>投与量</th><th>食事条件</th><th>性別</th><th>デラマニド群</th><th>プラセボ群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100 mg 反復男性</td><td>100 mg</td><td>標準食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>100 mg 反復女性</td><td>100 mg</td><td>標準食</td><td>女性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>200 mg 反復男性</td><td>200 mg</td><td>標準食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>200 mg 反復女性</td><td>200 mg</td><td>標準食</td><td>女性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>400 mg 反復男性</td><td>400 mg</td><td>標準食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>400 mg 反復女性</td><td>400 mg</td><td>標準食</td><td>女性</td><td>6</td><td>2</td></tr> </tbody> </table> <p>デラマニド群：デラマニドを投与した群 プラセボ群：プラセボを投与した群</p>	グループ名	投与量	食事条件	性別	デラマニド群	プラセボ群	100 mg 絶食男性	100 mg	絶食	男性	6	2	200 mg 絶食男性	200 mg	絶食	男性	6	2	200 mg 絶食女性	200 mg	絶食	女性	6	2	200 mg 標準食男性	200 mg	標準食	男性	6	2	400 mg 絶食男性	400 mg	絶食	男性	6	2	400 mg 標準食男性	400 mg	標準食	男性	6	2	400 mg 高脂肪食男性	400 mg	高脂肪食	男性	6	2	グループ名	投与量	食事条件	性別	デラマニド群	プラセボ群	100 mg 反復男性	100 mg	標準食	男性	6	2	100 mg 反復女性	100 mg	標準食	女性	6	2	200 mg 反復男性	200 mg	標準食	男性	6	2	200 mg 反復女性	200 mg	標準食	女性	6	2	400 mg 反復男性	400 mg	標準食	男性	6	2	400 mg 反復女性	400 mg	標準食	女性	6	2
グループ名	投与量	食事条件	性別	デラマニド群	プラセボ群																																																																																						
100 mg 絶食男性	100 mg	絶食	男性	6	2																																																																																						
200 mg 絶食男性	200 mg	絶食	男性	6	2																																																																																						
200 mg 絶食女性	200 mg	絶食	女性	6	2																																																																																						
200 mg 標準食男性	200 mg	標準食	男性	6	2																																																																																						
400 mg 絶食男性	400 mg	絶食	男性	6	2																																																																																						
400 mg 標準食男性	400 mg	標準食	男性	6	2																																																																																						
400 mg 高脂肪食男性	400 mg	高脂肪食	男性	6	2																																																																																						
グループ名	投与量	食事条件	性別	デラマニド群	プラセボ群																																																																																						
100 mg 反復男性	100 mg	標準食	男性	6	2																																																																																						
100 mg 反復女性	100 mg	標準食	女性	6	2																																																																																						
200 mg 反復男性	200 mg	標準食	男性	6	2																																																																																						
200 mg 反復女性	200 mg	標準食	女性	6	2																																																																																						
400 mg 反復男性	400 mg	標準食	男性	6	2																																																																																						
400 mg 反復女性	400 mg	標準食	女性	6	2																																																																																						
投与期間	<p>単回投与期：単回投与</p> <p>反復投与期：単回投与 + 7 日間休薬 + 10 日間反復投与</p>																																																																																										
目標被験者数	<p>単回投与期：各グループ 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例），計 56 例（男性 48 例，女性 8 例）</p> <p>反復投与期：各グループ 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例），計 48 例（男性 24 例，女性 24 例）</p>																																																																																										
目標被験者数の設定根拠	本治験では正式な目標被験者数の算出は行わなかった。																																																																																										

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
評価項目	<p>薬物動態</p> <p>単回投与期及び反復投与期（単回投与セッションの投与 1 日目及び反復投与セッションの投与 10 日目）でのデラマニド及びその代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722）の薬物動態パラメータ (C_{max}, C_{max}/D, C_{24h}, t_{max}, AUC_t, AUC_{24h}, AUC_{24h}/D, AUC_{∞}, AUC_{∞}/D, AUC_{∞_Extrap}, $t_{1/2,z}$, λ_z, MRT, CL/F, CL/F/BW, Vz/F, Vz/F/BW, 単回投与セッション投与 1 日目に対する反復投与セッション投与 10 日目の $R_{10,ac}[C_{max}]$, $R_{10,ac}[C_{24h}]$, $R_{10,ac}[AUC_{24h}]$, 予測累積率)</p> <p>安全性</p> <p>有害事象, 臨床検査 (PT, APTT, コルチゾール, ACTH を含む), 体重, バイタルサイン, 心電図検査</p>
解析方法	<p>薬物動態</p> <p>血漿中デラマニドの用量比例性の検討</p> <p>単回投与期（絶食男性）及び反復投与期（単回投与セッションの投与 1 日目及び反復投与セッションの投与 10 日目, 男性及び女性）のデラマニド及び代謝物の AUC_{∞} (反復投与期の反復投与セッションでは投与 10 日目の AUC_{24h}) 及び C_{max} の用量比例性を検討した。用量比例性の検討は回帰式 ($PK\ parameter\ values = \alpha * Dose^{\beta}$) を用いて, β とその 90% 信頼区間 (β_l, β_u) の予測値を示した。</p>
治験実施医療機関	英国 1 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

(2) 治験スケジュール

治験スケジュール（単回投与期及び反復投与期）を表 2.7.6.1.2-1 及び表 2.7.6.1.2-2 に示した。

表 2.7.6.1.2-1 治験スケジュール（単回投与期）

日数	21~3日前 スクリーニング検査	投与前 2日目	投与前日	入院期間													外来										
				1						2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16 退院	18	20	22				
投与後時間(h)				投与前	0	1	2	3	4	5	6	8	12	24	48	72	96	120	144	168	216	264	312	360	408	456	504
文書による同意	X																										
適格性の確認	X																										
選択/除外基準の確認	X		X																								
ウイルス検査	X																										
既往歴、合併症	X																										
尿中薬物スクリーニング検査	X		X																								
呼気アルコール濃度検査			X																								
前治療薬/併用薬	X	X																									
治験薬投与					X																						
身体的徵候及び症状	X		X												X					X			X				
体重	X		X												X								X				
体温	X		X	X											X				X			X					
バイタルサイン(血圧、脈拍数)	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
心電図検査	X		X ^a		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
有害事象																											
血液学的検査、生化学的検査、尿検査	X		X												X				X			X					
血液凝固能検査(PT, APTT)	X		X												X				X			X					
副腎機能検査(血清コルチゾール、ACTH)				X											X				X			X					
尿妊娠検査	X		X																			X					
薬物動態用採血					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				

^a 投与予定期の投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に該当する時刻に実施した。

＜資料番号 5.3.1.1-02 : 9.5.1.2 p. 53-54 のスケジュール表より作成＞

表 2.7.6.1.2-2 治験スケジュール（反復投与期）

日数	21~3日前 スクリーニング検査	投与前 2日目	投与前日	入院期間										投与3日目から 反復投与の投与前2日目	
				単回投与											
投与後時間(h)				投与前	0	1	2	3	4	5	6	8	12	24	
文書による同意	X														
適格性の確認	X														
選択/除外基準の確認	X		X												
ウイルス検査	X														
既往歴、合併症	X														
尿中薬物スクリーニング検査	X		X												
呼気アルコール濃度検査		X													
前治療薬/併用薬	X	X													
治験薬投与				X											
身体的徵候及び症状	X		X											X	
体重	X		X											X	
体温	X		X	X										X	
バイタルサイン(血圧、脈拍数)	X		X	X		X	X		X			X	X	X	X ^b
心電図検査	X		X ^a			X	X		X		X	X	X	X	X ^b
有害事象															
血液学的検査、生化学的検査、尿検査	X		X											X	
血液凝固能検査(PT, APTT)	X		X											X	
副腎機能検査(血清コルチゾール、ACTH)				X										X	
尿妊娠検査	X		X												
薬物動態用採血				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X ^b

表 2.7.6.1.2-2 治験スケジュール（反復投与期）（続き）

日数	反復投与前日	入院期間																						
		反復投与1日目						2-4			5						6			7-9				
投与後時間(h)		^c	1	2	4	6	8	12	^c	2	4	^c	1	2	4	6	8	12	^c	2	4	^c	2	4
前治療薬/併用薬		◀	▶																					
治験薬投与		X							X			X						X			X			
体重	X											X												
体温	X																	X						
バイタルサイン(血圧, 脈拍数)	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図検査	X ^a		X	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X		X	X		X	X	
有害事象	◀	▶																						
血液学的検査, 生化学的検査, 尿検査	X																	X						
血液凝固能検査(PT, APTT)	X																		X					
副腎機能検査(血清コルチゾール, ACTH)		X																	X					
尿妊娠検査	X																							
薬物動態用採血	X ^d	X ^e							X			X						X			X			

表 2.7.6.1.2-2 治験スケジュール（反復投与期）（続き）

日数	入院期間										外来						
	10					11	12-17	19	21	23	25 退院	27	29	31	33	35	37
投与後時間(h)	^c	1	2	3	4	5	6	8	12	^f	^g	216	264	312	360	408	456
前治療薬/併用薬																504	552
治験薬投与	X																600
身体的徵候及び症状								X				X					
体重								X				X					
体温								X				X					
バイタルサイン(血圧, 脈拍数)	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X				
心電図検査		X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X			
有害事象																	
血液学的検査, 生化学的検査, 尿検査								X				X					
血液凝固能検査 (PT, APTT)								X				X					
副腎機能検査 (血清コルチゾール, ACTH)								X				X					
尿妊娠検査												X					
薬物動態用採血	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

^a 投与予定期の投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に該当する時刻に実施した。

^b 単回投与セッションの投与後 48, 72, 96, 及び 120 時間（反復投与セッションの投与前 2 日目に該当）に実施した。

^c 治験薬投与の前にすべての検査を完了した。投与 5 日目の体重測定は投与後に実施した。

^d 単回投与セッションの投与後 144 時間と同一

^e 単回投与セッションの投与後 168 時間と同一

^f 投与 10 日目の投与後 24 時間に該当

^g 投与 10 日目の投与後 48, 72, 96, 120, 144 及び 168 時間に該当

<資料番号 5.3.1.1-02 : 9.5.1.2 p. 55-58 のスケジュール表より作成>

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

単回投与期では、56例中53例（94.6%）が本治験を完了し、3例〔5.4%，プラセボ群2例、400mg高脂肪食男性1例〕が本治験を中止した。中止例の内訳は、いずれも同意撤回であった。

反復投与期では、48例中46例（95.8%）が本治験を完了し、2例（4.2%，100mg反復男性及び400mg反復男性各1例）が本治験を中止した。中止例の内訳は、治験実施計画書から的重要な逸脱が1例、被験者都合による同意撤回が1例であった。

(b) 解析したデータセット

単回投与期の安全性解析対象は、治験薬を投与した56例とした。このうち、デラマニド群42例を単回投与期の薬物動態解析対象とした。

反復投与期の安全性解析対象は、反復投与期で治験薬を1回以上投与した48例とした。このうち、デラマニド群36例を反復投与期の薬物動態解析対象とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

単回投与期の被験者の年齢は、 27.5 ± 7.6 歳（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、身長は 176.4 ± 8.1 cm、体重は 74.5 ± 10.0 kg、BMIは 23.9 ± 2.2 kg/m²であった。

反復投与期の被験者の年齢は、 26.6 ± 6.9 歳（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、身長は 173.5 ± 8.1 cm、体重は 69.7 ± 10.2 kg、BMIは 23.1 ± 2.6 kg/m²であった。

身長及び体重が男性に比べて女性で平均値が低かった以外は、いずれの投与期でも各群、各グループで人口統計学的特性に重要な差は認められなかった。

(d) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

単回投与時の血漿中デラマニド濃度は、いずれのグループでも投与後72時間も定量可能であった。反復投与時は、投与1日目（単回投与セッション）及び投与10日目（反復投与セッション）の投与後120及び144時間も定量可能であった。

単回投与期では、DM-6717, DM-6718, DM-6721は検出不可能であった。DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6720, DM-6722の全身曝露量は、デラマニドよりも小さかった。

1) デラマニド

単回投与期（100, 200及び400mg）及び反復投与期の投与10日目（反復投与セッション）（100, 200及び400mg）の血漿中デラマニド濃度の推移を図2.7.6.1.2-1及び図2.7.6.1.2-2にそれぞれ示した。

デラマニド

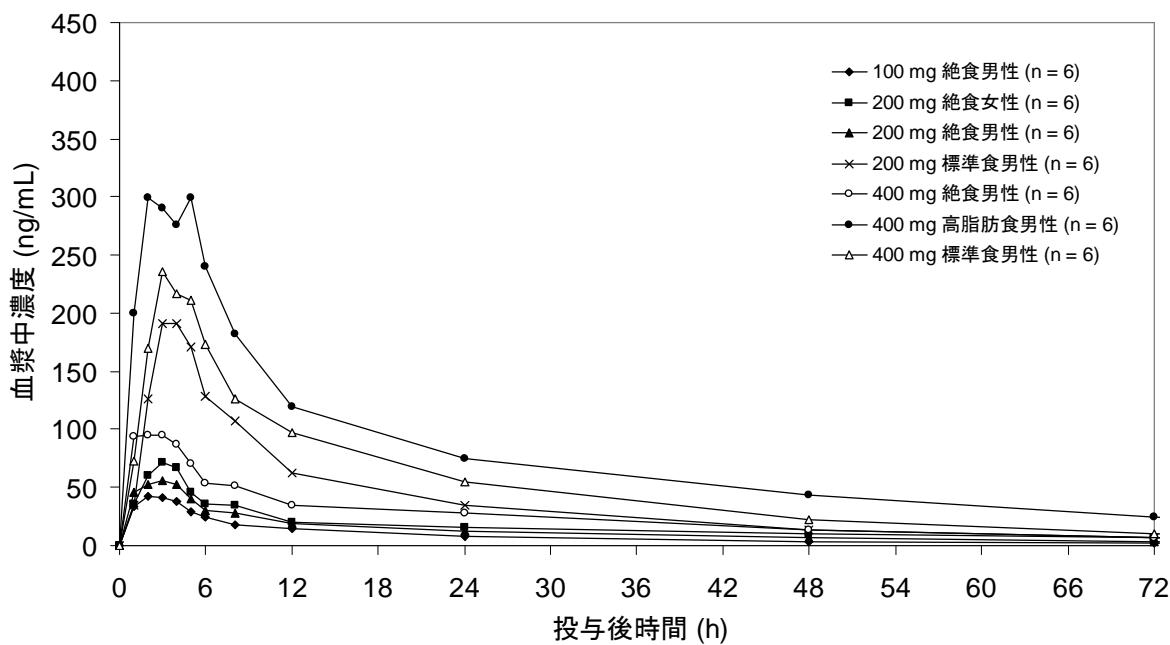


図 2.7.6.1.2-1 デラマニド投与時の血漿中デラマニド濃度の推移、平均値（単回投与期）

デラマニドの定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.1.1 より作成>

デラマニド

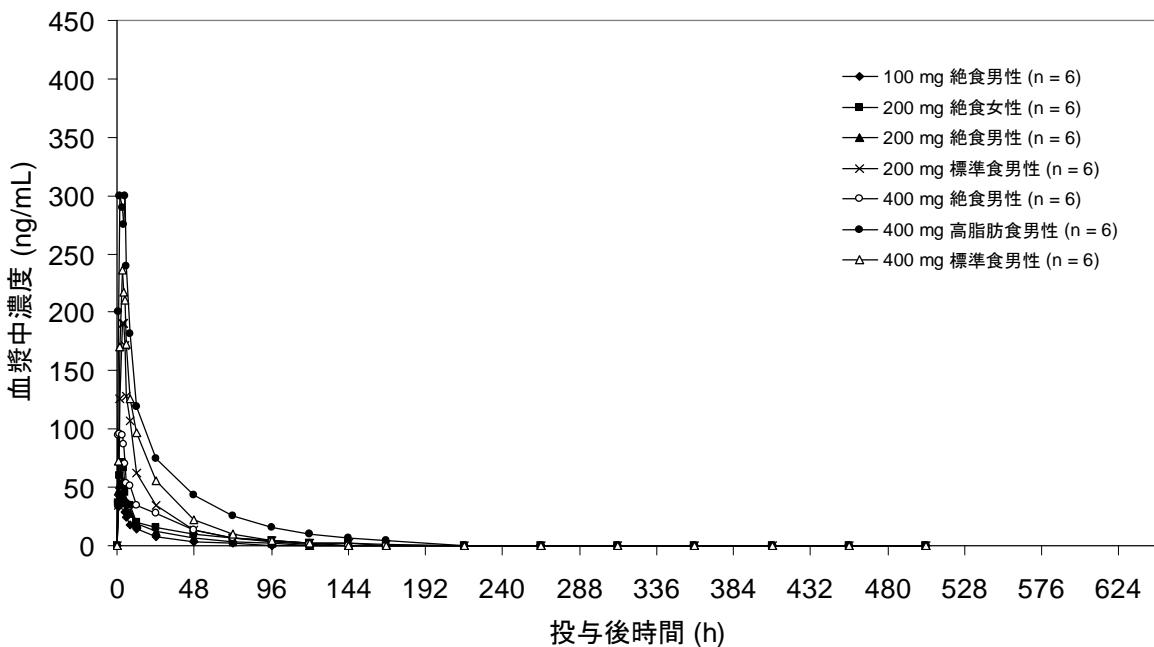


図 2.7.6.1.2-2 デラマニド投与時の血漿中デラマニド濃度の推移、平均値
[反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

デラマニドの定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.1.2 より作成>

単回投与期の血漿中デラマニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-3 及び表 2.7.6.1.2-4 に、反復投与期の血漿中デラマニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-5 及び表 2.7.6.1.2-6 にそれぞれ示した。

絶食下での単回投与では、デラマニドの全身曝露量 (C_{max} , AUC_t , AUC_{24h} , AUC_∞ の平均予測値を指標とする) は、用量の増加に伴い増加したが、その増加率は用量の増加より小さかった。CL/F 及び V_z/F は用量の増加に伴い増加していた。CL/F/BW 及び $V_z/F/BW$ では、100 mg 及び 200 mg の間では用量の増加に伴い増加していたが、200 mg 及び 400 mg では差がなかった。 t_{max} (中央値) 及び見かけの $t_{1/2,z}$ (平均値) は用量の増加にかかわらず、ほぼ不変であった。 C_{max} 及び AUC_∞ では、用量比例性は認められなかった。

反復投与では、デラマニドの全身曝露量 (C_{max} , AUC_{24h}) は投与 1 日目 (単回投与セッション) と比較して投与 10 日目 (反復投与セッション) で増加していた。CL/F は投与 1 日目 (単回投与セッション) と比較して投与 10 日目 (反復投与セッション) で減少していた。 V_z/F にはそのような傾向は認められなかった。 C_{max} 及び AUC_{24h} では、用量比例性は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-3 デラマニドの薬物動態パラメータ (単回投与期)

デラマニド投与量 [比] ^a	算術平均値		
	C_{max} (ng/mL) (CV%) [比] ^a	AUC_t (ng·h/mL) (CV%) [比] ^a	AUC_∞ (ng·h/mL) (CV%) [比] ^a
100 mg [1]	49.10 (35.1) [1]	669.7 (36.6) [1]	715.4 (35.9) [1]
200 mg [2]	60.05 (32.9) [1.2]	1040 (36.4) [1.6]	1100 (35.4) [1.5]
400 mg [4]	117.5 (28.7) [2.4]	2038 (39.9) [3.0]	2086 (38.5) [2.9]

絶食下男性被験者 : n = 6

^a 最低用量との比

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 3 より作成>

表 2.7.6.1.2-4 デラマニドの薬物動態パラメータ（単回投与期）

デラマニド 投与量	中央値 (最小、最大)		算術平均値 (標準偏差)		算術平均値 (CV%)		
	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vz/F (L)	Vz/F/BW (L/kg)	
100 mg	2.00 (1.00, 4.00)	23.27 (4.61)	153.4 (30.0)	2.126 (27.5)	4959 (22.9)	68.76 (18.5)	
200 mg	2.50 (1.00, 4.00)	26.55 (4.61)	206.0 (41.9)	2.676 (41.5)	7542 (27.8)	97.80 (28.3)	
400 mg	2.50 (1.00, 4.00)	25.53 (6.70)	211.6 (30.6)	2.623 (20.5)	8134 (53.9)	97.61 (36.5)	

絶食下男性被験者 : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 4 より作成>

表 2.7.6.1.2-5 デラマニドの薬物動態パラメータ（反復投与期）

デラマニド 投与量	投与日 ^a	算術平均値			
		男性		女性	
		C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_{24h} (ng.h/mL) (CV%)	C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_{24h} (ng.h/mL) (CV%)
100 mg	投与1日目	146.5 (33.5)	1542 (33.4)	133.7 (10.5)	1130 (21.8)
	投与10日目	212.7 (14.5)	2621 (18.7)	194.7 (17.1)	2373 (5.2)
200 mg	投与1日目	181.1 (26.7)	1851 (22.9)	182.1 (18.1)	1934 (20.8)
	投与10日目	255.0 (18.3)	3259 (20.3)	292.8 (25.9)	4075 (19.5)
400 mg	投与1日目	275.7 (28.3)	2806 (31.8)	215.6 (32.0)	1888 (29.1)
	投与10日目 ^b	421.8 (26.0)	5851 (41.8)	450.9 (18.6)	5525 (21.4)

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

^a 投与1日目は単回投与セッション, 投与10日目は反復投与セッション

^b 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 投与10日目の男性被験者数は n = 5

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 63 より作成>

表 2.7.6.1.2-6 デラマニドの薬物動態パラメータ（反復投与期）

デラマニド 投与量	投与日 ^a	男性				女性			
		中央値 (最小、最大)		算術平均値 (標準偏差)		中央値 (最小、最大)		算術平均値 (標準偏差)	
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
100 mg	投与1日目	4.52 (3.00, 5.00)	29.10 (4.54)	42.53 (52.5)	1817 (57.5)	4.00 (3.03, 4.00)	38.40 (5.72)	44.56 (21.1)	2439 (21.4)
	投与10日目	3.50 (2.00, 4.00)	34.62 (5.75)	39.27 (18.6)	1993 (31.9)	4.00 (2.00, 4.00)	42.79 (7.44)	42.24 (5.0)	2609 (18.7)
200 mg	投与1日目	3.00 (2.00, 4.00)	27.07 (5.47)	66.85 (16.3)	2651 (31.6)	4.00 (3.00, 5.02)	39.23 (8.03)	53.52 (26.7)	3031 (35.1)
	投与10日目	3.50 (3.00, 5.00)	31.24 (5.54)	63.60 (21.3)	2877 (28.8)	4.50 (4.00, 5.00)	44.85 (10.52)	50.97 (23.1)	3282 (31.2)
400 mg	投与1日目	3.50 (1.00, 4.00)	24.91 (6.77)	97.16 (36.6)	3530 (43.3)	3.00 (1.02, 4.00)	46.02 (11.54)	106.4 (25.9)	7210 (42.3)
	投与10日目 ^b	4.00 (3.00, 5.00)	27.56 (4.72)	79.12 (44.5)	3115 (38.5)	4.00 (3.00, 4.00)	45.47 (8.66)	75.30 (21.8)	4953 (29.9)

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

^a 投与1日目は単回投与セッション, 投与10日目は反復投与セッション

^b 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 投与10日目の男性被験者数は n = 5

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 64 より作成>

デラマニド反復投与時の血漿中デラマニドの累積を表 2.7.6.1.2-7 に示した。

血漿中デラマニドの累積率の予測値は 2.1~3.3 であった。デラマニド反復投与後の $R_{10,ac}$ (C_{max}) は 1.5~2.3 (平均値, 以下同様) であった。 $R_{10,ac}$ (AUC_{24h}) は 1.8~3.2, $R_{10,ac}$ (C_{24h}) は 2.6~4.8 であった。血漿中デラマニドの累積に, 性差は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-7 デラマニド反復投与時の血漿中デラマニドの累積

デラマニド 投与量	性別	累積率の予測値	$R_{10,ac}$ (C_{max})	$R_{10,ac}$ (AUC_{24h})	$R_{10,ac}$ (C_{24h})
100 mg	男性	2.3	1.6	1.9	2.6
	女性	2.8	1.5	2.2	3.3
200 mg	男性	2.2	1.5	1.8	2.6
	女性	2.9	1.7	2.2	3.1
400 mg	男性 ^a	2.1	1.7	2.3	2.7
	女性	3.3	2.3	3.2	4.8

食後男性被験者 : $n = 6$, 食後女性被験者 : $n = 6$

^a 男性被験者 1 例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 投与 10 日目の男性被験者数は $n = 5$

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 65 より作成>

2) DM-6704

デラマニド単回投与期及び反復投与期の血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.1.2-3 及び図 2.7.6.1.2-4 にそれぞれ示した。

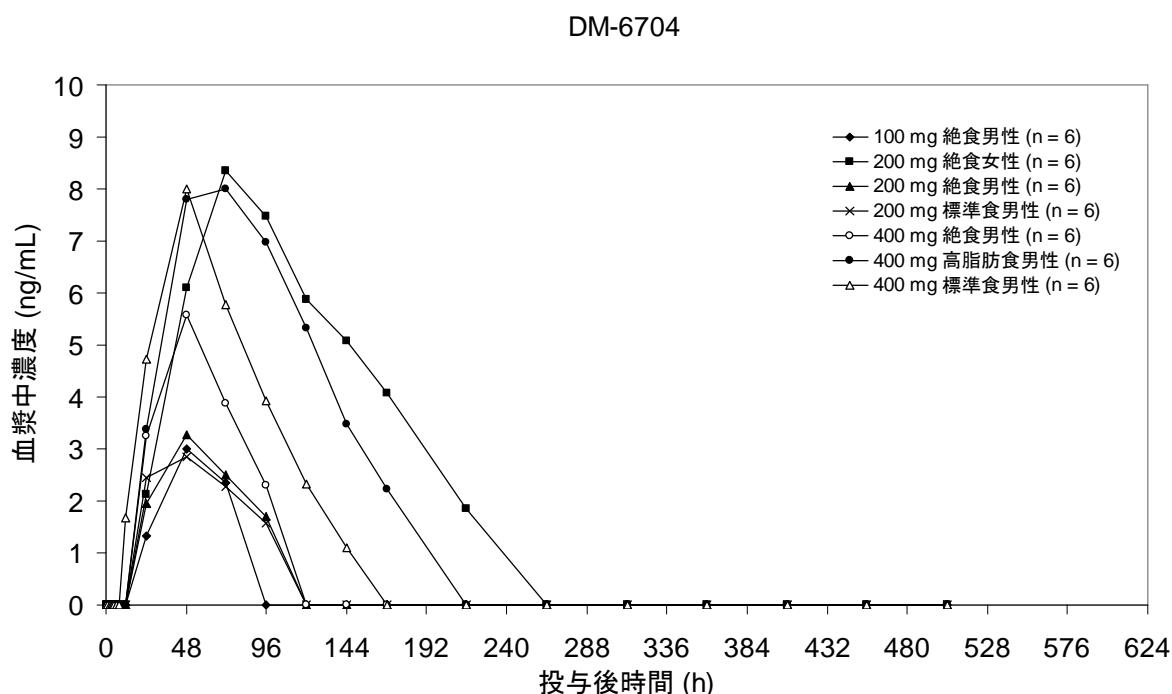


図 2.7.6.1.2-3 デラマニド投与時の血漿中 DM-6704 濃度の推移, 平均値 (単回投与期)

DM-6704 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.2.1 より作成>

DM-6704

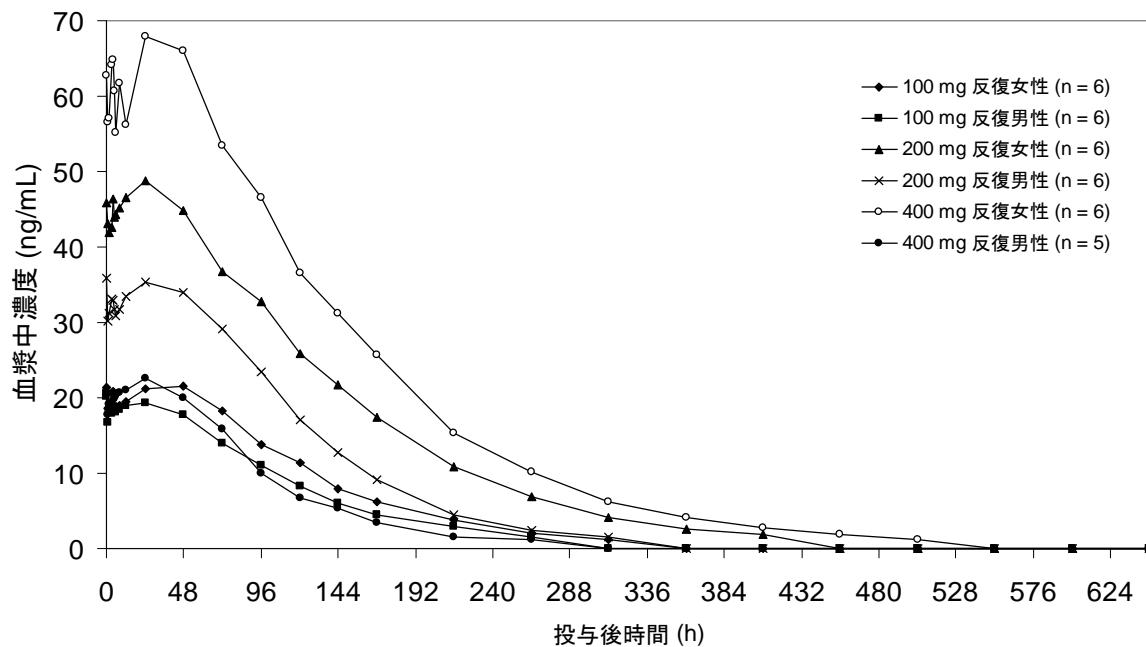


図 2.7.6.1.2-4 デラマニド投与時の血漿中 DM-6704 濃度の推移、平均値
[反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

DM-6704 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.2.2 より作成>

デラマニド単回投与期の血漿中 DM-6704 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-8 及び表 2.7.6.1.2-9 に、反復投与期の血漿中 DM-6704 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-10 及び表 2.7.6.1.2-11 にそれぞれ示した。

表 2.7.6.1.2-8 DM-6704 の薬物動態パラメータ（単回投与期）

デラマニド投与量 [比] ^a	算術平均値		
	C_{max} (ng/mL) (CV%) [比] ^a	AUC_t (ng.h/mL) (CV%) [比] ^a	AUC_{∞} (ng.h/mL) (CV%) [比] ^a
100 mg [1]	3.001 (37.3) [1]	168.4 (62.4) [1]	312.9 ³ (22.7) [1]
200 mg [2]	3.281 (41.2) [1.1]	243.1 (82.2) [1.4]	349.8 ⁵ (59.9) [1.1]
400 mg [4]	5.774 (43.1) [1.9]	353.6 (46.8) [2.1]	416.0 (39.1) [1.3]

絶食下男性被験者 : n = 6

^a 最低用量との比

上付きの数字は、 n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 5 より作成>

表 2.7.6.1.2-9 DM-6704 の薬物動態パラメータ（単回投与期）

デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	48.00 (48.00, 48.00)	33.35 ³ (3.80)
200 mg	48.00 (48.00, 48.00)	43.04 ⁵ (13.83)
400 mg	48.00 (24.00, 72.00)	31.79 (5.97)

絶食下男性被験者 : n = 6

上付きの数字は、 n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 6 より作成>

表 2.7.6.1.2-10 DM-6704 の薬物動態パラメータ（反復投与期）

デラマニド 投与量	投与日 ^a	算術平均値			
		男性		女性	
		C _{max} (ng/mL) (CV%)	AUC _{24h} (ng.h/mL) (CV%)	C _{max} (ng/mL) (CV%)	AUC _{24h} (ng.h/mL) (CV%)
100 mg	投与1日目	3.645 (25.8)	21.02 (44.5)	2.591 (35.0)	8.675 (51.5)
	投与10日目	21.09 (7.7)	450.7 (9.7)	23.52 (38.1)	475.0 (39.8)
200 mg	投与1日目	6.092 (50.5)	31.95 (59.0)	6.111 (46.4)	23.13 (64.0)
	投与10日目	36.82 (38.4)	797.2 (39.5)	51.84 (44.5)	1109 (46.2)
400 mg	投与1日目	5.927 (29.8)	36.94 (34.7)	9.388 (65.9)	35.01 (70.3)
	投与10日目 ^b	23.53 (30.3)	502.6 (26.4)	71.57 (65.6)	1459 (61.2)

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

^a 投与1日目は単回投与セッション, 投与10日目は反復投与セッション^b 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 反復投与セッション投与10日目の男性被験者数は n = 5

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 66 より作成>

表 2.7.6.1.2-11 DM-6704 の薬物動態パラメータ（反復投与期）

デラマニド 投与量	投与日 ^a	男性		女性	
		中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)	t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
100 mg	投与1日目	48.00 (48.00, 48.02)	44.55 (3.69)	48.00 (24.00, 72.00)	51.63 ⁴ (13.39)
	投与10日目	2.00 (0.00, 24.00)	60.16 (8.72)	4.00 (0.00, 48.00)	64.85 (18.12)
200 mg	投与1日目	48.00 (24.00, 72.00)	41.64 (9.73)	48.00 (48.00, 95.92)	55.27 (13.01)
	投与10日目	0.00 (0.00, 48.00)	85.11 (44.12)	15.00 (4.00, 24.28)	115.19 (68.93)
400 mg	投与1日目	48.00 (24.00, 48.00)	31.24 (4.58)	48.00 (48.00, 72.00)	51.50 ⁵ (15.39)
	投与10日目 ^b	24.00 (3.00, 24.02)	60.29 (14.91)	6.00 (3.00, 48.00)	105.74 (21.38)

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

^a 投与1日目は単回投与セッション, 投与10日目は反復投与セッション^b 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 反復投与セッション投与10日目の男性被験者数は n = 5

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 67 より作成>

デラマニド反復投与時の血漿中 DM-6704 の累積を表 2.7.6.1.2-12 に示した。

血漿中 DM-6704 の累積率の予測値は 2.4~3.8 であった。デラマニド反復投与後の R_{10,ac} (C_{max}) は 4.3~10.4 (平均値, 以下同様), R_{10,ac} (AUC_{24h}) は 15.8~69.9, R_{10,ac} (C_{24h}) は 5.9~20.1 であり, いずれも予測値と比べて大幅に大きかった。血漿中 DM-6704 の累積は, いずれの用量でも男性と比較し, 女性で大きかった。

表 2.7.6.1.2-12 デラマニド反復投与時の血漿中 DM-6704 の累積

デラマニド 投与量	性別	累積率の予測値	$R_{10,ac}$ (C_{max})	$R_{10,ac}$ (AUC_{24h})	$R_{10,ac}$ (C_{24h})
100 mg	男性	3.2	6.1	25.4	7.8
	女性	3.6 ⁴	10.4	43.1 ⁵	12.0 ⁵
200 mg	男性	3.0	6.4	29.2	9.3
	女性	3.8	9.6	69.9	20.1
400 mg	男性 ^a	2.4	4.3	15.8	5.9
	女性	3.6 ⁵	9.0	40.9 ⁵	15.6 ⁵

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

^a 男性被験者 1 例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 投与 10 日目の男性被験者数は n = 5

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 68 より作成>

3) DM-6705

デラマニド単回投与期及び反復投与期の血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.1.2-5 及び図 2.7.6.1.2-6 にそれぞれ示した。

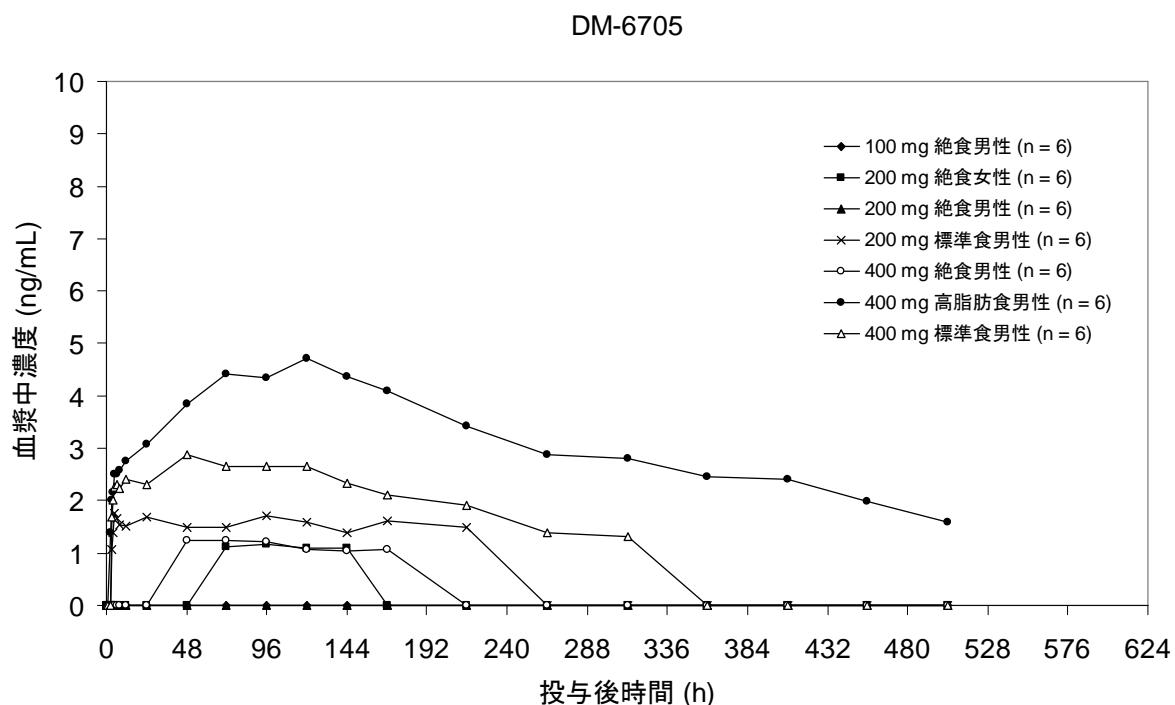


図 2.7.6.1.2-5 デラマニド投与時の血漿中 DM-6705 濃度の推移, 平均値 (単回投与期)

DM-6705 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.3.1 より作成>

DM-6705

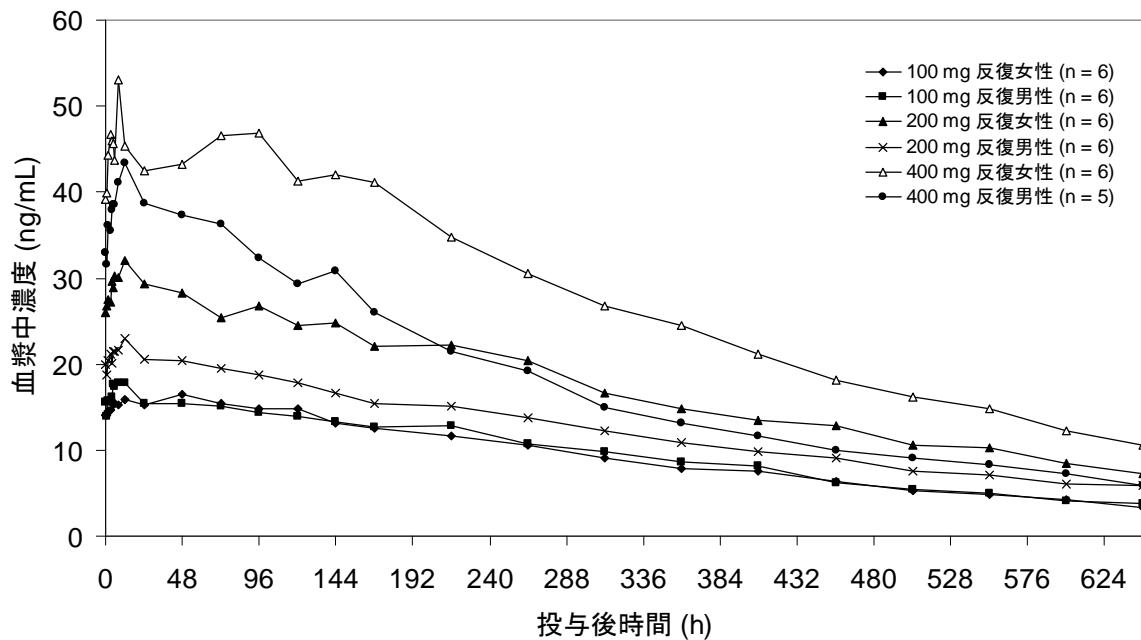


図 2.7.6.1.2-6 デラマニド投与時の血漿中 DM-6705 濃度の推移、平均値
 [反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

DM-6705 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.3.2 より作成>

デラマニド単回投与期の血漿中 DM-6705 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-13 及び表 2.7.6.1.2-14 に、反復投与期の血漿中 DM-6705 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-15 及び表 2.7.6.1.2-16 にそれぞれ示した。

表 2.7.6.1.2-13 DM-6705 の薬物動態パラメータ (単回投与期)

デラマニド投与量 [比] ^a	算術平均値		
	C_{max} (ng/mL) (CV%) [比] ^a	AUC_t (ng.h/mL) (CV%) [比] ^a	AUC_{∞} (ng.h/mL) (CV%) [比] ^a
	0.1807 (244.9) [1]	14.58 (244.9) [1]	0.000 ⁵ (-) [計算せず]
100 mg [1]	0.1695 (244.9) [0.9]	2.033 (244.9) [0.1]	0.000 ⁵ (-) [計算せず]
200 mg [2]	1.528 (23.7) [8.5]	236.6 (70.9) [16.2]	119 ^{1,3} (58.7) [計算せず]
400 mg [4]			

絶食下男性被験者 : n = 6

^a 最低用量との比

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 7 より作成>

表 2.7.6.1.2-14 DM-6705 の薬物動態パラメータ (単回投与期)

デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大) t_{max} (h)	算術平均値 (標準偏差) $t_{1/2,Z}$ (h)
100 mg	96.00 ¹ (96.00, 96.00)	計算せず
200 mg	72.00 ¹ (72.00, 72.00)	計算せず
400 mg	72.00 (48.00, 96.00)	577.12 ³ (375.26)

絶食下男性被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 8 より作成>

表 2.7.6.1.2-15 DM-6705 の薬物動態パラメータ（反復投与期）

デラマニド 投与量	投与日 ^a	算術平均値			
		男性		女性	
		C _{max} (ng/mL) (CV%)	AUC _{24h} (ng.h/mL) (CV%)	C _{max} (ng/mL) (CV%)	AUC _{24h} (ng.h/mL) (CV%)
100 mg	投与1日目	1.763 (23.7)	26.17 (57.2)	1.500 (15.6)	13.02 (83.0)
	投与10日目	18.61 (20.2)	402.7 (18.7)	17.83 (19.8)	368.7 (18.0)
200 mg	投与1日目	1.920 (11.2)	34.98 (15.9)	2.716 (18.3)	40.94 (13.6)
	投与10日目	23.37 (26.3)	515.9 (27.4)	32.48 (15.6)	720.2 (18.3)
400 mg	投与1日目	3.056 (33.2)	57.14 (30.4)	3.392 (32.8)	45.43 (20.4)
	投与10日目 ^b	44.89 (25.7)	956.5 (28.7)	53.76 (18.4)	1085 (15.6)

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

^a投与1日目は単回投与セッション, 投与10日目は反復投与セッション^b 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 反復投与セッション投与10日目の男性被験者数は n = 5

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 69 より作成>

表 2.7.6.1.2-16 DM-6705 の薬物動態パラメータ（反復投与期）

デラマニド 投与量	投与日 ^a	男性		女性	
		中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)	t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
100 mg	投与1日目	60.01 (4.03, 96.00)	263.18 ³ (44.97)	95.96 (4.02, 144.38)	432.13 ³ (341.09)
	投与10日目	7.00 (5.00, 12.03)	258.77 (80.10)	18.04 (4.00, 72.00)	232.18 (39.11)
200 mg	投与1日目	60.00 (4.00, 167.97)	304.86 ³ (68.31)	95.92 (4.00, 167.97)	計算せず (-)
	投与10日目	12.00 (0.00, 12.00)	494.17 (436.19)	12.00 (4.00, 12.00)	276.09 (49.49)
400 mg	投与1日目	48.00 (48.00, 72.00)	400.98 ² (322.97)	108.00 (4.00, 144.00)	129.61 ³ (44.61)
	投与10日目 ^b	12.00 (8.00, 12.00)	243.29 (46.26)	8.00 (4.00, 96.00)	253.34 (18.64)

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

^a投与1日目は単回投与セッション, 投与10日目は反復投与セッション^b 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 反復投与セッション投与10日目の男性被験者数は n = 5

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 70 より作成>

デラマニド反復投与時の血漿中 DM-6705 の累積を表 2.7.6.1.2-17 に示した。

血漿中 DM-6705 の累積率の予測値は 8.3～26.5 であった。デラマニド反復投与後の R_{10,ac} (C_{max}) は 11.1～16.8 (平均値, 以下同様), R_{10,ac} (AUC_{24h}) は 13.2～24.4 (100 mg 女性は除く), R_{10,ac} (C_{24h}) は 10.8～19.5 であり, いずれも概ね予測値の範囲内であった。100 mg 女性での R_{10,ac} (AUC_{24h}) は 98.6 であり, 予測値と比べて大幅に大きかった。これは, 100 mg

女性 6 例のうち 2 例において投与 1 日目の AUC_{24h} が低値（ほぼ 0）であり、相対的に $R_{10,ac}$ (AUC_{24h}) が高値となったためと考えた。血漿中 DM-6705 の累積に、性差は認められなかつた。

表 2.7.6.1.2-17 デラマニド反復投与時の血漿中 DM-6705 の累積

デラマニド 投与量	性別	累積率の予測値	$R_{10,ac}$ (C_{max})	$R_{10,ac}$ (AUC_{24h})	$R_{10,ac}$ (C_{24h})
100 mg	男性	16.3 ³	11.1	13.2 ⁵	10.8 ⁵
	女性	26.5 ³	12.0	98.6	12.8 ⁴
200 mg	男性	18.8 ³	12.0	14.7	12.2
	女性	計算せず	12.3	18.3	15.5
400 mg	男性 ^a	24.6 ²	16.8	18.6	15.7
	女性	8.3 ³	16.8	24.4	19.5

食後男性被験者 : $n = 6$, 食後女性被験者 : $n = 6$

上付きの数字は、 $n \neq 6$ の場合の被験者数

^a 男性被験者 1 例が反復投与セッション開始前に脱落したため、投与 10 日目の男性被験者数は $n = 5$

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 71 より作成>

4) DM-6706

デラマニド単回投与期及び反復投与期の血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.1.2-7 及び図 2.7.6.1.2-8 にそれぞれ示した。

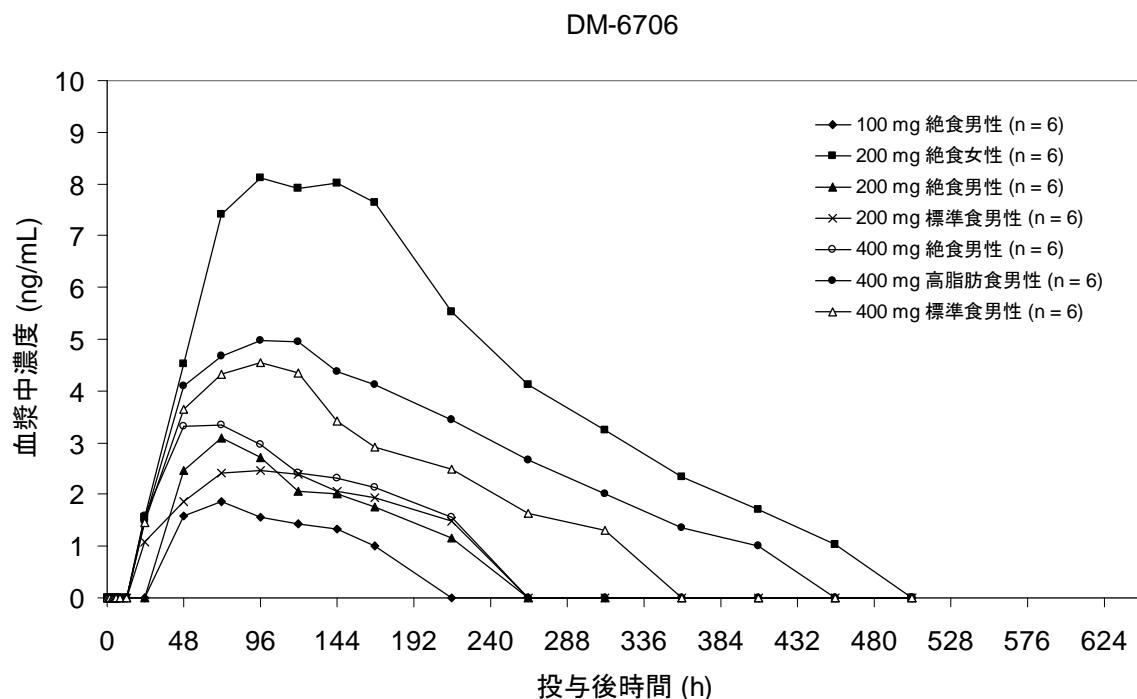


図 2.7.6.1.2-7 デラマニド投与時の血漿中 DM-6706 濃度の推移、平均値（単回投与期）

DM-6706 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.4.1 より作成>

DM-6706

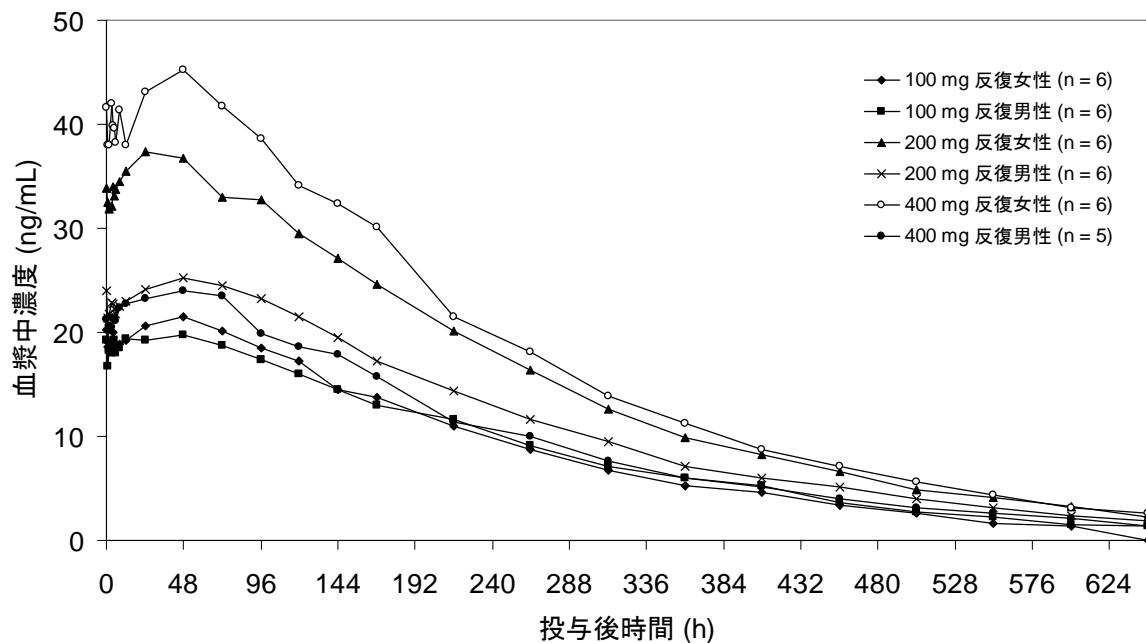


図 2.7.6.1.2-8 デラマニド投与時の血漿中 DM-6706 濃度の推移、平均値
[反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

DM-6706 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.4.2 より作成>

デラマニド単回投与期の血漿中 DM-6706 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-18 及び表 2.7.6.1.2-19 に、反復投与期の血漿中 DM-6706 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-20 及び表 2.7.6.1.2-21 にそれぞれ示した。

表 2.7.6.1.2-18 DM-6706 の薬物動態パラメータ（単回投与期）

デラマニド投与量 [比] ^a	算術平均値		
	C _{max} (ng/mL) (CV%) [比] ^a	AUC _t (ng·h/mL) (CV%) [比] ^a	AUC _∞ (ng·h/mL) (CV%) [比] ^a
100 mg [1]	1.898 (59.8) [1]	232.5 (67.9) [1]	409.4 ⁵ (58.0) [1]
200 mg [2]	3.087 (44.8) [1.6]	479.0 (85.1) [2.1]	761.9 (57.9) [1.9]
400 mg [4]	3.634 (41.9) [1.9]	548.0 (46.6) [2.4]	767.8 (28.5) [1.9]

絶食下男性被験者 : n = 6

^a 最低用量との比

上付きの数字は、n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 9 より作成>

表 2.7.6.1.2-19 DM-6706 の薬物動態パラメータ（単回投与期）

デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大) t_{max} (h)	算術平均値 (標準偏差) $t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	72.00 ⁵ (48.00, 72.00)	122.43 ⁴ (27.87)
200 mg	72.00 (72.00, 72.00)	164.47 (64.31)
400 mg	60.00 (48.00, 72.00)	135.68 (63.56)

絶食下男性被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 10 より作成>

表 2.7.6.1.2-20 DM-6706 の薬物動態パラメータ（反復投与期）

デラマニド 投与量	投与日 ^a	算術平均値			
		男性		女性	
		C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_{24h} (ng.h/mL) (CV%)	C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_{24h} (ng.h/mL) (CV%)
100 mg	投与1日目	2.171 (5.0)	2.146 (155.1)	2.229 (40.0)	1.186 (244.9)
	投与10日目	20.64 (15.6)	454.0 (16.4)	22.30 (23.0)	467.6 (26.1)
200 mg	投与1日目	3.995 (48.9)	8.369 (57.2)	5.515 (48.2)	7.934 (56.9)
	投与10日目	26.26 (37.8)	552.1 (37.4)	38.55 (50.1)	842.9 (47.8)
400 mg	投与1日目	3.346 (28.9)	10.81 (31.4)	5.170 (57.6)	9.293 (58.9)
	投与10日目 ^b	24.84 (23.1)	532.9 (22.3)	47.52 (57.5)	962.3 (49.4)

絶食下男性被験者 : n = 6

^a投与1日目は単回投与セッション, 投与10日目は反復投与セッション

^b 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 反復投与セッション投与10日目の男性被験者数は n = 5

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 72 より作成>

表 2.7.6.1.2-21 DM-6706 の薬物動態パラメータ（反復投与期）

デラマニド 投与量	投与日 ^a	男性		女性	
		中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	投与1日目	84.00 (72.00, 96.00)	185.11 (43.65)	72.00 (48.00, 95.92)	188.99 ⁴ (18.01)
	投与10日目	48.00 (4.00, 72.00)	144.58 (14.78)	18.04 (4.00, 72.00)	124.80 (9.08)
200 mg	投与1日目	72.00 (48.00, 96.00)	220.79 ³ (69.26)	95.92 (48.00, 127.42)	252.53 ⁵ (175.38)
	投与10日目	48.00 (0.00, 96.00)	156.36 (18.01)	16.00 (4.00, 48.00)	141.70 (10.95)
400 mg	投与1日目	48.00 (48.00, 72.00)	177.80 ⁵ (57.94)	72.00 (48.00, 72.00)	145.32 ⁵ (46.59)
	投与10日目 ^b	48.00 (12.00, 48.00)	145.99 (18.30)	16.00 (4.00, 72.00)	143.88 (13.37)

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

^a投与1日目は単回投与セッション, 投与10日目は反復投与セッション^b 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 反復投与セッション投与10日目の男性被験者数はn=5

上付きの数字は, n ≠ 6の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 73 より作成>

デラマニド反復投与時の血漿中DM-6706の累積を表 2.7.6.1.2-22に示した。

血漿中DM-6706の累積率の予測値は9.2～15.7であった。デラマニド反復投与後の $R_{10,ac}$ (C_{max})は6.9～11.2(平均値, 以下同様)であり, 概ね予測値の範囲内であった。 $R_{10,ac}$ (AUC_{24h})及び $R_{10,ac}$ (C_{24h})は, それぞれ53.9～101.8及び14.1～27.1であり, いずれも予測値と比べて大幅に大きかった。血漿中DM-6706の累積に, 明らかな性差は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-22 デラマニド反復投与時の血漿中DM-6706の累積

デラマニド 投与量	性別	累積率の予測値	$R_{10,ac}$ (C_{max})	$R_{10,ac}$ (AUC_{24h})	$R_{10,ac}$ (C_{24h})
100 mg	男性	11.6	9.5	75.1 ²	18.9 ²
	女性	11.9 ⁴	11.2	63.9 ¹	16.5 ¹
200 mg	男性	13.8 ³	6.9	62.7 ⁵	16.5 ⁵
	女性	15.7 ⁵	7.0	101.8 ⁵	27.1 ⁵
400 mg	男性 ^a	11.2	8.6	53.9	14.1
	女性	9.2 ⁵	9.9	93.7 ⁵	25.1 ⁵

食後男性被験者 : n = 6, 食後女性被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6の場合の被験者数

^a 男性被験者1例が反復投与セッション開始前に脱落したため, 反復投与セッション投与10日目の男性被験者数はn=5

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 74 より作成>

5) DM-6717

デラマニド反復投与期の血漿中 DM-6717 濃度の推移を図 2.7.6.1.2-9 に示した。

反復投与期の投与 1 日目（単回投与セッション）の血漿中 DM-6717 濃度は、すべて定量下限未満であった。

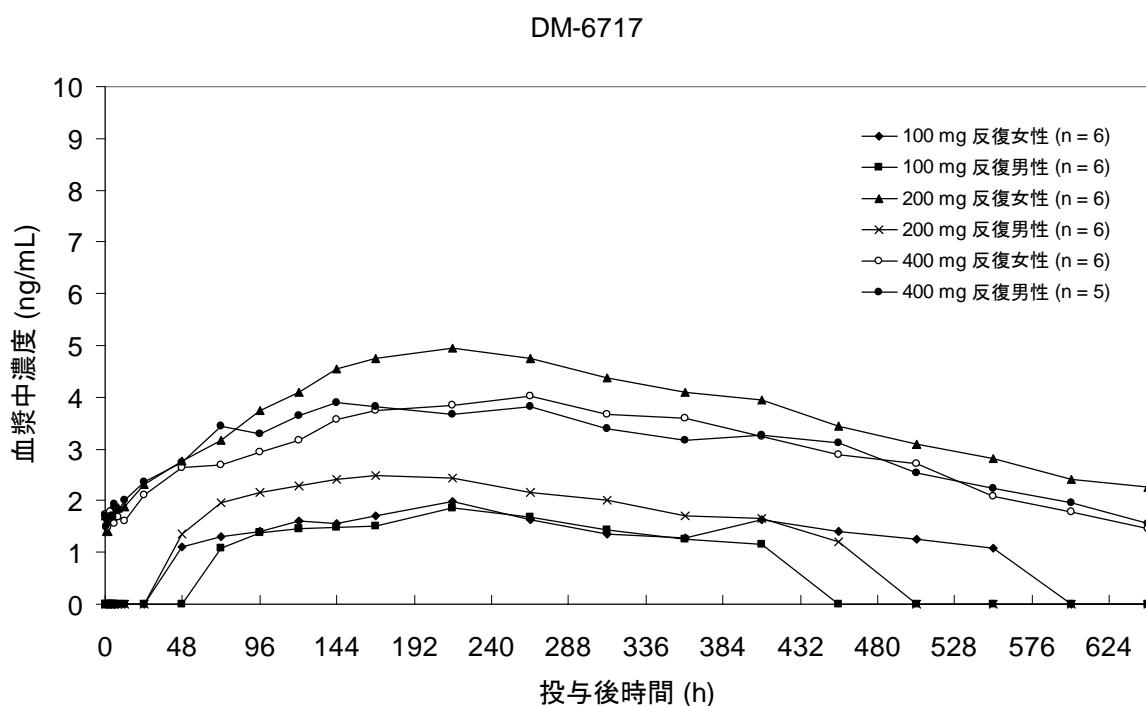


図 2.7.6.1.2-9 デラマニド投与時の血漿中 DM-6717 濃度の推移、平均値
[反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

DM-6717 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.5.2 より作成>

6) DM-6718

デラマニド反復投与期の血漿中 DM-6718 濃度の推移を図 2.7.6.1.2-10 に示した。

反復投与期の投与 1 日目（単回投与セッション）の血漿中 DM-6718 濃度は、400 mg 男性を除き、定量下限未満であった。

DM-6718

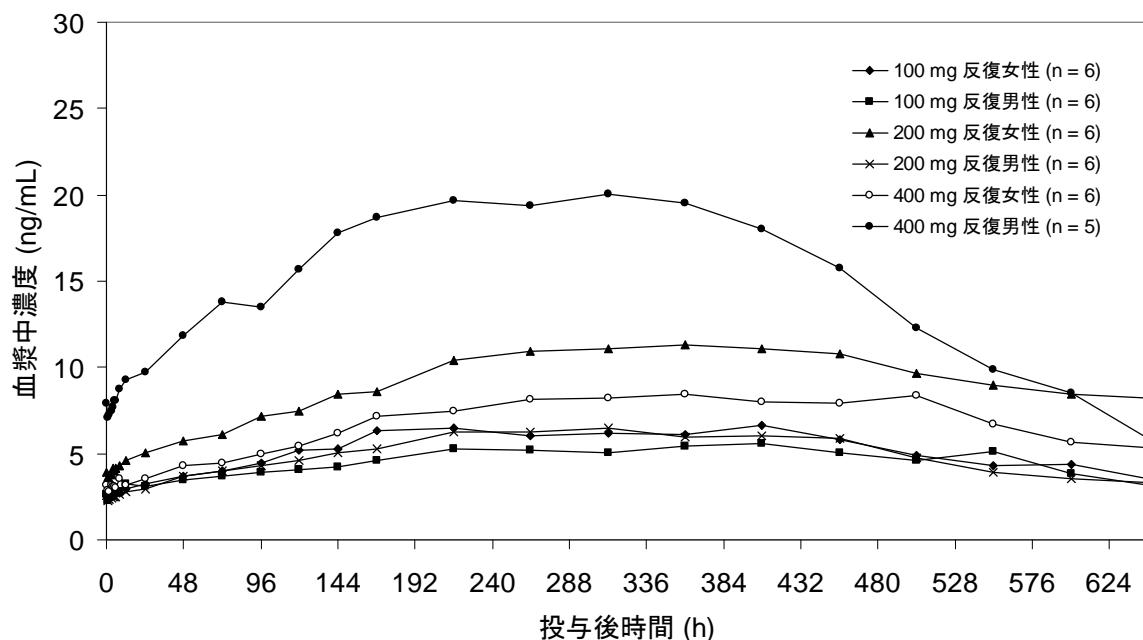


図 2.7.6.1.2-10 デラマニド投与時の血漿中 DM-6718 濃度の推移、平均値
[反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

DM-6718 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.6.2 より作成>

7) DM-6720

デラマニド反復投与期の血漿中 DM-6720 濃度の推移を図 2.7.6.1.2-11 に示した。

血漿中 DM-6720 濃度に関しては、投与 1 日目（単回投与セッション）では、定量可能な例数は最大でも 8 例と限られていた。

DM-6720

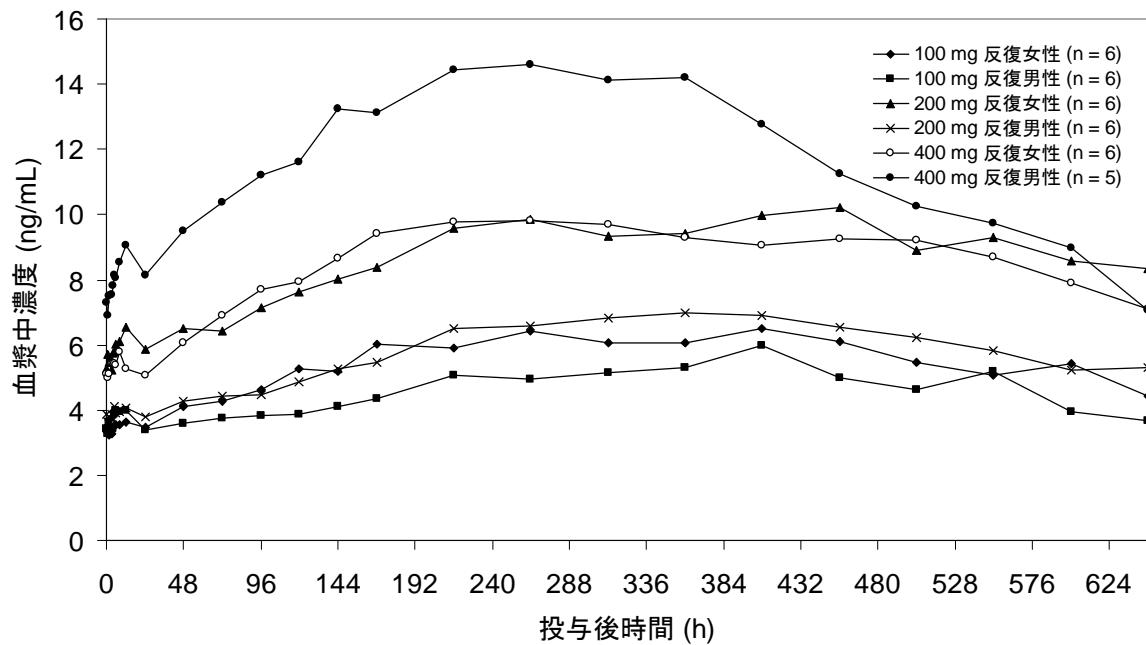


図 2.7.6.1.2-11 デラマニド投与時の血漿中 DM-6720 濃度の推移、平均値
[反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

DM-6720 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.7.2 より作成>

8) DM-6721

デラマニド反復投与期の血漿中 DM-6721 濃度の推移を図 2.7.6.1.2-12 に示した。

反復投与期の投与 1 日目（単回投与セッション）の血漿中 DM-6721 濃度は、すべて定量下限未満であった。

DM-6721

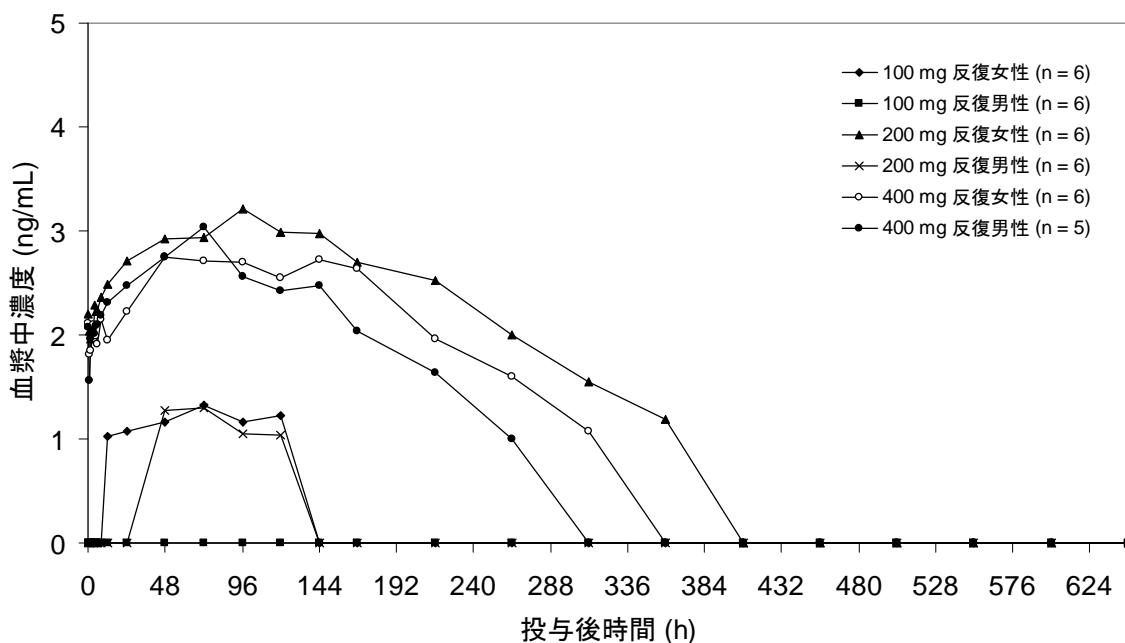


図 2.7.6.1.2-12 デラマニド投与時の血漿中 DM-6721 濃度の推移、平均値
[反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

DM-6721 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.8.2 より作成>

9) DM-6722

デラマニド反復投与期の血漿中 DM-6722 濃度の推移を図 2.7.6.1.2-13 に示した。

血漿中 DM-6722 濃度に関しては、反復投与期の投与 1 日目（単回投与セッション）で、すべてのグループに定量下限未満であった被験者が存在した。

DM-6722

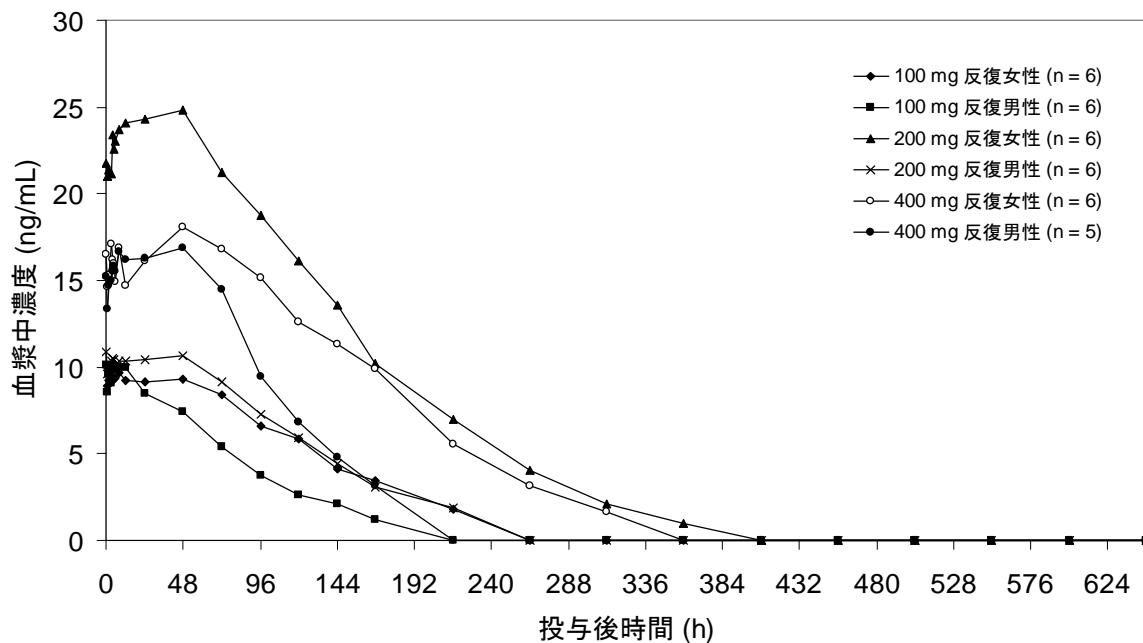


図 2.7.6.1.2-13 デラマニド投与時の血漿中 DM-6722 濃度の推移、平均値
[反復投与期の投与 10 日目（反復投与セッション）]

DM-6722 の定量下限は 1 ng/mL。

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14.2.1.9.2 より作成>

ii) 血漿中薬物動態に及ぼす食事の影響

1) デラマニド

単回投与時のデラマニドの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を表 2.7.6.1.2-23 及び表 2.7.6.1.2-24 に示した。

デラマニドの全身曝露量は、200 mg では絶食下と比較し、標準食後で大幅に増加した (AUC_{∞} は 2.9 倍、 AUC_t は 3.0 倍、 C_{max} は 3.4 倍、平均値、以下同様)。同様の傾向は 400 mg の標準食後と絶食下の比較でも認められた。400 mg では標準食後に比べて高脂肪食後で曝露量が増加した (AUC_{∞} は 1.7 倍、 AUC_t は 1.7 倍、 C_{max} は 1.5 倍)。

t_{max} (中央値) は、200 mg 及び 400 mg 共に、絶食下と比較し標準食後でやや遅く、高脂肪食後では更に遅くなる傾向が認められた。見かけの $t_{1/2,z}$ (平均値) では、標準食後と絶食下で差は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-23 単回投与時のデラマニドの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	算術平均値		
		C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_t (ng.h/mL) (CV%)	AUC_{∞} (ng.h/mL) (CV%)
絶食	200 mg	60.05 (32.9)	1040 (36.4)	1100 (35.4)
標準食	200 mg	205.4 (25.6)	3082 (33.6)	3153 (33.5)
絶食	400 mg	117.5 (28.7)	2038 (39.9)	2086 (38.5)
標準食	400 mg	250.6 (14.2)	4250 (9.7)	4304 (9.5)
高脂肪食	400 mg	384.5 (14.7)	7141 (31.9)	7250 (31.3)

男性被験者 : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 11 より作成>

表 2.7.6.1.2-24 単回投与時のデラマニドの薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)	算術平均値 (CV%)			
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vz/F (L)	Vz/F/BW (L/kg)
絶食	200 mg	2.50 (1.00, 4.00)	26.55 (4.61)	206.0 (41.9)	2.676 (41.5)	7542 (27.8)	97.80 (28.3)
標準食	200 mg	4.00 (3.00, 5.00)	31.55 (11.53)	68.72 (28.9)	0.8133 (19.3)	3007 (33.0)	35.92 (30.6)
絶食	400 mg	2.50 (1.00, 4.00)	25.53 (6.70)	211.6 (30.6)	2.623 (20.5)	8134 (53.9)	97.61 (36.5)
標準食	400 mg	3.00 (2.00, 5.00)	21.48 (2.75)	93.60 (9.20)	1.326 (11.1)	2896 (14.5)	40.92 (13.5)
高脂肪食	400 mg	3.50 (1.00, 5.00)	33.74 (4.65)	59.28 (27.0)	0.7901 (34.9)	2841 (25.9)	37.67 (32.8)

男性被験者 : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 12 より作成>

2) DM-6704

単回投与時の DM-6704 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を表 2.7.6.1.2-25 及び表 2.7.6.1.2-26 に示した。

DM-6704 の全身曝露量は、200 mg では標準食後及び絶食下で同様であった。しかし、400 mg では絶食下に比べて標準食後で曝露量が増加し (AUC_{∞} は 1.8 倍, AUC_t は 1.7 倍, C_{max} は 1.4 倍), 高脂肪食後で更に増加した。 t_{max} (中央値) 及び見かけの $t_{1/2,z}$ (平均値) では、食事の影響はほとんど認められなかった。

表 2.7.6.1.2-25 単回投与時の DM-6704 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	算術平均値		
		C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_t (ng.h/mL) (CV%)	AUC_{∞} (ng.h/mL) (CV%)
絶食	200 mg	3.281 (41.2)	243.1 (82.2)	349.8 ⁵ (59.9)
標準食	200 mg	3.411 (53.8)	220.4 (66.9)	327.4 ⁵ (42.7)
絶食	400 mg	5.774 (43.1)	353.6 (46.8)	416.0 (39.1)
標準食	400 mg	8.065 (56.8)	596.9 (61.7)	762.6 ⁵ (36.6)
高脂肪食	400 mg	9.225 (42.6)	917.4 (53.6)	998.9 (49.0)

男性被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 13 より作成>

表 2.7.6.1.2-26 単回投与時の DM-6704 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
絶食	200 mg	48.00 (48.00, 48.00)	43.04 ⁵ (13.82)
標準食	200 mg	36.00 (24.00, 72.00)	45.55 ⁵ (15.90)
絶食	400 mg	48.00 (24.00, 72.00)	31.79 (5.97)
標準食	400 mg	48.00 (24.00, 48.00)	30.84 ⁵ (6.31)
高脂肪食	400 mg	48.00 (48.00, 96.00)	44.79 (9.29)

男性被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 14 より作成>

3) DM-6705

単回投与時の DM-6705 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を表 2.7.6.1.2-27 及び表 2.7.6.1.2-28 に示した。

DM-6705 の全身曝露量は, 200 mg 男性では絶食下と比較し, 標準食後で大幅に増加した (AUC_t は 225.5 倍, C_{max} は 12.1 倍, 平均値, 以下同様) (絶食下において DM-6705 は 1 例しか定量可能ではなかったため, 絶食下の平均値は過小評価されており, C_{max}, AUC_t の比が異常に高値になったと考えられる)。同様の傾向は高用量 (400 mg) の標準食後と絶食下の比較でも認められたが, 差の幅は比較的小さかった。AUC_∞ は標準食後と絶食下で同様であり, AUC_t で認められた差は反映されていなかった。400 mg 投与では, 標準食後と比較し, 高脂肪食後

で曝露量が増加した (AUC_∞は 2.5 倍, AUC_tは 2.0 倍, C_{max}は 1.6 倍)。

t_{max} (中央値) は, 200 mg 及び 400 mg のいずれでも, 絶食下と比較し標準食後で早かった。見かけの t_{1/2,z} (平均値) では, 絶食下と比較し標準食後で変化は認められなかった。400 mg では, t_{max} (中央値) 及び t_{1/2,z} (平均値) が標準食後と比較し高脂肪食後で延長した。

表 2.7.6.1.2-27 単回投与時の DM-6705 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	算術平均値		
		C _{max} (ng/mL) (CV%)	AUC _t (ng.h/mL) (CV%)	AUC _∞ (ng.h/mL) (CV%)
絶食	200 mg	0.1695 (244.9)	2.033 (244.9)	0.000 ⁵ (-)
標準食	200 mg	2.049 (27.4)	458.5 (47.1)	744.3 ⁴ (21.1)
絶食	400 mg	1.528 (23.7)	236.6 (70.9)	1191 ³ (58.7)
標準食	400 mg	2.974 (11.2)	733.2 (20.6)	1036 (19.0)
高脂肪食	400 mg	4.776 (36.0)	1443 (44.2)	2541 ⁴ (37.6)

男性被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 15 より作成>

表 2.7.6.1.2-28 単回投与時の DM-6705 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
絶食	200 mg	72.00 ¹ (72.00, 72.00)	計算せず ²
標準食	200 mg	60.00 (5.00, 168.00)	203.81 ⁴ (27.04)
絶食	400 mg	72.00 (48.00, 96.00)	577.12 ³ (375.26)
標準食	400 mg	48.00 (5.00, 120.00)	188.47 (44.35)
高脂肪食	400 mg	120.00 (48.00, 408.75)	298.19 ⁴ (56.52)

男性被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 16 より作成>

4) DM-6706

単回投与時の DM-6706 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響を表 2.7.6.1.2-29 及び表 2.7.6.1.2-30 に示した。

DM-6706 の全身曝露量は, 200 mg では絶食下及び標準食後で違いは認められなかった。し

かし、400 mg では絶食下に比べて標準食後で曝露量が増加した (AUC_∞は 1.7 倍, AUC_t は 1.7 倍, C_{max} は 1.3 倍, 平均値, 以下同様)。高脂肪食後でも標準食後と比較し、顕著な増加ではないものの若干の増加が認められた (AUC_∞は 1.1 倍, AUC_t は 1.3 倍, C_{max} は 1.1 倍)。t_{max} (中央値) 及び見かけの t_{1/2,z} (平均値) では、食後及び絶食下又は食事の種類で差異は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-29 単回投与時の DM-6706 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	算術平均値		
		C _{max} (ng/mL) (CV%)	AUC _t (ng.h/mL) (CV%)	AUC _∞ (ng.h/mL) (CV%)
絶食	200 mg	3.087 (44.8)	479.0 (85.1)	761.9 (57.9)
標準食	200 mg	2.864 (43.7)	476.2 (59.9)	845.9 ⁵ (14.0)
絶食	400 mg	3.634 (41.9)	548.0 (46.6)	767.8 (28.5)
標準食	400 mg	4.690 (56.2)	913.7 (64.2)	1289 ⁵ (36.3)
高脂肪食	400 mg	5.286 (48.4)	1182 (64.4)	1447 (52.9)

男性被験者 : n = 6

上付きの数字は、n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 17 より作成>

表 2.7.6.1.2-30 単回投与時の DM-6706 の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

食事条件	デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
絶食	200 mg	72.00 (72.00, 72.00)	164.47 (64.31)
標準食	200 mg	72.00 (72.00, 96.00)	158.35 ⁵ (78.66)
絶食	400 mg	60.00 (48.00, 72.00)	135.68 (63.56)
標準食	400 mg	72.00 (72.00, 96.00)	128.39 ⁵ (17.99)
高脂肪食	400 mg	72.00 (48.00, 96.00)	133.79 (17.00)

男性被験者 : n = 6

上付きの数字は、n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 18 より作成>

iii) 血漿中薬物動態に及ぼす性差の影響

5) デラマニド及び代謝物

デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響を表 2.7.6.1.2-7, 表 2.7.6.1.2-12, 表 2.7.6.1.2-17, 表 2.7.6.1.2-22 及び表 2.7.6.1.2-31 から表 2.7.6.1.2-38 に示した。

デラマニド及び代謝物の全身曝露量は、男性と比べ女性で多く、女性ではデラマニドの生物学的利用率が上がる事が示唆された。

デラマニドの見かけの $t_{1/2,z}$ (平均値) は女性で長く、消失過程での性差の影響が示唆された。

男性でのデラマニド及び代謝物の薬物動態の全体的な傾向は、女性でもほぼ同様であり、男性及び女性のいずれでも、用量増加に伴う全身曝露量の増加率は用量の増加より小さかった。なお、一部の代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706) で、特に投与 1 日目での低用量 (100 mg) での血漿中濃度のデータは統計解析可能な例数が限定されていたため、全身曝露量、 $t_{1/2,z}$ 、累積率は正確に評価できなかった。

表 2.7.6.1.2-31 単回投与時のデラマニドの薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

性別	デラマニド 投与量	算術平均値		
		C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_t (ng.h/mL) (CV%)	AUC_{∞} (ng.h/mL) (CV%)
男性	200 mg	60.05 (32.9)	1040 (36.4)	1100 (35.4)
女性	200 mg	79.95 (27.0)	1485 (32.6)	1567 (31.9)

絶食下被験者 : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 19 より作成>

表 2.7.6.1.2-32 単回投与時のデラマニドの薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

性別	デラマニド 投与量	中央値	算術平均値 (標準偏差)	算術平均値 (CV%)			
		(最小、最大)		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)
男性	200 mg	2.50 (1.00, 4.00)	26.55 (4.61)	206.0 (41.9)	2.676 (41.5)	7542 (27.8)	97.80 (28.3)
女性	200 mg	3.00 (2.00, 4.02)	37.40 (7.96)	138.3 (30.8)	2.246 (31.9)	7267 (25.5)	116.5 (19.9)

絶食下被験者 : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 20 より作成>

表 2.7.6.1.2-33 単回投与時のDM-6704の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

性別	デラマニド 投与量	算術平均値		
		C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_t (ng.h/mL) (CV%)	AUC_{∞} (ng.h/mL) (CV%)
男性	200 mg	3.281 (41.2)	243.1 (82.2)	349.8 ⁵ (59.9)
女性	200 mg	8.503 (45.7)	1088 (62.6)	1184 (59.3)

絶食下被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 21 より作成>

表 2.7.6.1.2-34 単回投与時のDM-6704の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

性別	デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
男性	200 mg	48.00 (48.00, 48.00)	43.04 ⁵ (13.82)
女性	200 mg	72.00 (48.00, 96.00)	46.15 (6.59)

絶食下被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 22 より作成>

表 2.7.6.1.2-35 単回投与時のDM-6705の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

性別	デラマニド 投与量	算術平均値		
		C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_t (ng.h/mL) (CV%)	AUC_{∞} (ng.h/mL) (CV%)
男性	200 mg	0.1695 (244.9)	2.033 (244.9)	0.000 ⁵ (-)
女性	200 mg	1.229 (58.8)	241.3 (113.4)	291.2 ² (141.4)

絶食下被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 23 より作成>

表 2.7.6.1.2-36 単回投与時のDM-6705の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

性別	デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
男性	200 mg	72.00 ¹ (72.00, 72.00)	計算せず ²
女性	200 mg	120.00 ⁵ (96.00, 168.00)	226.46 ¹ (計算せず ²)

絶食下被験者 : n = 6

上付きの数字は, n ≠ 6 の場合の被験者数

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 24 より作成>

表 2.7.6.1.2-37 単回投与時のDM-6706の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

性別	デラマニド 投与量	算術平均値		
		C_{max} (ng/mL) (CV%)	AUC_t (ng.h/mL) (CV%)	AUC_{∞} (ng.h/mL) (CV%)
男性	200 mg	3.087 (44.8)	479.0 (85.1)	761.9 (57.9)
女性	200 mg	9.339 (42.5)	2033 (57.0)	2284 (54.2)

絶食下被験者 : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 25 より作成>

表 2.7.6.1.2-38 単回投与時のDM-6706の薬物動態パラメータに及ぼす性差の影響

性別	デラマニド投与量	中央値 (最小, 最大)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
男性	200 mg	72.00 (72.00, 72.00)	164.47 (64.31)
女性	200 mg	108.00 (72.00, 168.00)	109.75 (20.24)

絶食下被験者 : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-02 : Table 26 より作成>

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

単回投与期では, 56 例がデラマニド (100, 200, 又は 400 mg) 又はプラセボを単回投与され, 3 例が治験薬投与後に本治験を中止した。

反復投与期では, 単回投与セッションで 48 例がデラマニド (100, 200, 又は 400 mg) 又はプラセボを単回投与され, そのうち 47 例 (97.9%) が引き続き反復投与セッションの投与 10 日目まで, 治験薬を反復投与された。1 例 (400 mg 反復男性) は単回投与後に本治験を中止し

たため、反復投与は行わなかった。また、別の1例（100 mg 反復男性）も本治験を中止したものの、治験実施計画書に規定されたすべての投与を完了していた。

ii) 有害事象

単回投与期及び反復投与期の有害事象を、表 2.7.6.1.2-39 及び表 2.7.6.1.2-40 に示した。

単回投与期では、有害事象は 56 例中 30 例に発現した。デラマニド群で 42 例中 21 例、プラセボ群で 14 例中 9 例であった。全体で最もよく見られた有害事象は、咽喉頭疼痛（9 例）、処置後局所反応（7 例）、頭痛（5 例）、鼻咽頭炎（4 例）、腹痛、恶心、白血球尿（各 2 例）であった。

反復投与期では、有害事象は 48 例中 34 例に発現した。デラマニド群で 36 例中 25 例、プラセボ群で 12 例中 9 例であった。全体で最もよく見られた有害事象は、頭痛（18 例）、鼻咽頭炎、咽喉頭疼痛（各 9 例）、鼻出血（6 例）であった。

各群、各グループで安全性に差はなかった。

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

単回投与期及び反復投与期の副作用を、表 2.7.6.1.2-41 及び表 2.7.6.1.2-42 に示した。

単回投与期では、副作用は 56 例中 6 例に発現した。デラマニド群で 42 例中 5 例、プラセボ群で 14 例中 1 例であった。その内訳は、上腹部痛、恶心、ALT 増加、頭痛、白血球尿、潮紅（各 1 例）であった。

反復投与期では、副作用は 48 例中 20 例に発現した。デラマニド群で 36 例中 17 例、プラセボ群で 12 例中 3 例であった。全体で最もよく見られた副作用は、頭痛（10 例）、脱毛症（4 例）、発疹（3 例）であった。

プラセボ群に発現した副作用は、頭痛（2 例）及び異常な夢（1 例）のみであった。

iv) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象はなかった。

vii) 臨床検査（ACTH、コルチゾールを含む）

治験期間を通しての臨床検査値及び副腎機能検査

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある臨床検査値及び副腎機能検査値の変動

は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常は認められなかった。

viii) バイタルサイン

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

ix) 心電図検査

臨床的に問題となる心電図検査結果の異常は認められなかった。

単回投与期では、QTcB 間隔の延長は認められなかった。QTcB 間隔が投与前から 60 msec 以上変動した被験者は、1 例であった (200 mg 絶食男性, 75 msec)。

反復投与期では、QTcB 間隔の延長が 1 例 (400 mg 反復男性) に認められた (459 msec 及び 455 msec)。QTcB 間隔が投与前から 60 msec 以上変動した被験者は 3 例 [プラセボ群の男性 (60 msec) 及び女性 (78 msec), 200 mg 反復女性 (72 msec)] であった。

(f) 結論

デラマニドの全身曝露量は用量増加に伴い増加したが、その増加率は用量の増加より小さかった。

食後投与ではデラマニド及び代謝物の曝露量が増加したことから、摂食状態ではデラマニドの生物学的利用率が上がることが示唆された。また、高脂肪食後投与では、標準食後と比較し、曝露量がわずかに増加した。

10 日間の反復投与では、血漿中デラマニド濃度は、2~3 倍増加した。最も濃度の高かった 3 種類の代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706) の累積率はデラマニドよりも高く、代謝物の半減期が長いことを反映しているものと示唆された。

デラマニド及び代謝物の全身曝露量は、男性と比べ女性で多く、デラマニドの見かけの $t_{1/2,z}$ (平均値) も女性の方が長かった。

健康成人でのデラマニドの 100~400 mg の単回及び反復投与において、忍容性が認められた。また、安全性についても食事の有無や性差の影響は確認されなかった。

(4) 付録

(a) 有害事象

表 2.7.6.1.2-39 有害事象（単回投与期）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象												
	プラセボ				100 mg	200 mg				400 mg			
	絶食男性 (n = 6)	絶食女性 (n = 2)	標準食男性 (n = 4)	高脂肪食男性 (n = 2)	絶食男性 (n = 6)	絶食男性 (n = 6)	絶食女性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	絶食男性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	高脂肪食男性 (n = 6)		
発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数		
全事象	3 50.0	2 100.0	2 50.0	2 100.0	2 33.3	2 33.3	5 83.3	2 33.3	3 50.0	4 66.7	3 50.0		
眼障害 眼瞼痙攣 結膜炎				1 50.0 1 50.0			1 16.7 1 16.7						
胃腸障害 腹痛 上腹部痛 恶心 嘔吐			1 25.0 1 25.0 1 25.0			1 16.7 1 16.7	3 50.0 1 16.7						
全身障害および投与局所様態 カニューレ挿入部位反応											1 16.7 1 16.7		
感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎 鼻炎		1 50.0 1 50.0	1 25.0 1 25.0			1 16.7 1 16.7			1 16.7 1 16.7	1 16.7 1 16.7			
傷害、中毒および処置合併症 処置後局所反応 静脈穿刺部位挫傷	1 16.7 1 16.7	1 50.0 1 50.0		1 50.0 1 50.0		1 16.7 1 16.7 1 16.7			1 16.7 1 16.7	2 33.3 2 33.3			
臨床検査 アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加								1 16.7 1 16.7					
筋骨格系および結合組織障害 関節痛 筋攣縮 頸部痛	1 16.7 1 16.7							1 16.7 1 16.7	1 16.7 1 16.7				

表 2.7.6.1.2-39 有害事象（単回投与期）（続き）

MedDRA	有害事象											
	プラセボ				100 mg	200 mg			400 mg			
	絶食男性 (n = 6)	絶食女性 (n = 2)	標準食男性 (n = 4)	高脂肪食男性 (n = 2)	絶食男性 (n = 6)	絶食男性 (n = 6)	絶食女性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	絶食男性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	高脂肪食男性 (n = 6)	
器官別大分類 基本語	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	
全事象	3	50.0	2	100.0	2	50.0	2	100.0	2	33.3	2	33.3
神経系障害	1	16.7							1	16.7		
頭痛	1	16.7							1	16.7		
血管迷走神経性失神									3	50.0		
精神障害									3	50.0		
閉所恐怖症									1	16.7		
現実感消失									1	16.7		
腎および尿路障害			1	25.0					1	16.7		
白血球尿			1	25.0					1	16.7		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	16.7	1	50.0	1	25.0	1	50.0	2	33.3	1	16.7
鼻出血	1	16.7	1	50.0	1	25.0	1	50.0	2	33.3	1	16.7
咽喉頭疼痛											2	33.3
鼻漏											1	16.7
皮膚および皮下組織障害			1	25.0					1	16.7		
紅斑									1	16.7		
発疹									1	16.7		
丘疹			1	25.0								
血管障害											1	16.7
潮紅											1	16.7

事象名 : MedDRA ver 7.0

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.1.1-02 : 表 14.3.2.1.1 より作成>

表 2.7.6.1.2-40 有害事象（反復投与期）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)	男 (n = 6)	女 (n = 6)	男 (n = 6)	女 (n = 6)	男 (n = 6)	女 (n = 6)
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象	4	66.7	5	83.3	4	66.7	5	83.3
血液およびリンパ系障害 リンパ節症								
心臓障害 動悸					1 1	16.7 16.7		
耳および迷路障害 耳痛 耳鳴	1 1	16.7 16.7	1 1	16.7 16.7	1 1	16.7 16.7	1 1	16.7 16.7
眼障害 結膜炎 眼の充血 眼瞼浮腫 霧視 視覚障害			1 1	16.7 16.7	2 1 1	33.3 16.7 16.7	1 1	16.7 16.7

表 2.7.6.1.2-40 有害事象（反復投与期）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
全事象	4 66.7	5 83.3	4 66.7	5 83.3	5 83.3	4 66.7	4 66.7	3 50.0
胃腸障害	1 16.7	2 33.3	2 33.3	1 16.7	3 33.3	1 16.7	4 66.7	1 16.7
下腹部痛								
上腹部痛								
異常便					1 16.7		1 16.7	
アフタ性口内炎								
口唇炎								
便秘					1 16.7		2 33.3	
下痢								
口内乾燥					1 16.7			
歯肉出血								
歯肉腫脹								
口腔内潰瘍形成					1 16.7			
恶心							1 16.7	
歯痛					1 16.7			
嘔吐								
全身障害および投与局所様態					1 16.7	1 16.7	2 33.3	2 33.3
異痛症						1 16.7		
胸痛					1 16.7		1 16.7	
疲労							1 16.7	
静脈穿刺部位疼痛								1 16.7

表 2.7.6.1.2-40 有害事象（反復投与期）（続き）

MedDRA	有害事象							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
器官別大分類 基本語	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象	4	66.7	5	83.3	4	66.7	5	83.3
感染症および寄生虫症	1	16.7	3	50.0	3	50.0	2	33.3
蜂巣炎					1	16.7		
胃腸炎	1	16.7					1	16.7
単純ヘルペス							1	16.7
麦粒腫			1	16.7				
インフルエンザ					1	16.7		
鼻咽頭炎			2	33.3	1	16.7	2	33.3
傷害、中毒および処置合併症	2	33.3			2	33.3	2	33.3
節足動物咬傷	1	16.7			2	33.3	1	16.7
擦過傷	1	16.7			1	16.7	1	16.7
人による咬傷					1	16.7	1	16.7
処置後局所反応					1	16.7	1	16.7
熱傷							1	16.7
静脈穿刺部位内挫傷					1	16.7		
臨床検査								
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加							1	16.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加							1	16.7
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加							1	16.7
代謝および栄養障害							1	16.7
食欲不振							1	6.7

表 2.7.6.1.2-40 有害事象（反復投与期）（続き）

MedDRA	有害事象							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
器官別大分類 基本語	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象	4	66.7	5	83.3	4	66.7	5	83.3
筋骨格系および結合組織障害			1	16.7	1	16.7	3	50.0
関節痛					1	16.7	2	33.3
背部痛			1	16.7			1	16.7
筋痛					1	16.7	2	33.3
頸部痛								
四肢痛			1	16.7			1	16.7
神経系障害	2	33.3	1	16.7	2	33.3	5	83.3
浮動性めまい					1	16.7	2	33.3
頭痛	2	33.3	1	16.7	2	33.3	4	66.7
感覚減退							1	16.7
血管迷走神経性失神						1	16.7	
精神障害			1	16.7				
異常な夢			1	16.7				
腎および尿路障害			1	16.7				
白血球尿			1	16.7			1	16.7
生殖系および乳房障害			2	33.3				
乳房腫瘍			1	16.7			1	16.7
月経困難症			2	33.3			1	16.7
月経障害					1	16.7		
頻発月経						1	16.7	

表 2.7.6.1.2-40 有害事象（反復投与期）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数
全事象	4	66.7	5	83.3	4	66.7	5	83.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	50.0	2	33.3	2	33.3	2	33.3
咳嗽							1	16.7
鼻出血	3	50.0	1	16.7			1	16.7
鼻閉	1	16.7					1	16.7
咽喉頭疼痛	1	16.7	2	33.3	2	33.3		
皮膚および皮下組織障害					1	16.7	3	50.0
脱毛症					3	50.0		
発疹					2	33.3		

事象名 : MedDRA ver 7.0

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.1.1-02 : 表 14.3.2.1.2 より作成>

(b) 副作用

表 2.7.6.1.2-41 副作用（単回投与期）

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用											
	プラセボ				100 mg		200 mg			400 mg		
	絶食男性 (n = 6)	絶食女性 (n = 2)	標準食男性 (n = 4)	高脂肪食男性 (n = 2)	絶食男性 (n = 6)	絶食女性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	絶食男性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	絶食男性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	高脂肪食男性 (n = 6)
全事象			1 25.0			1 16.7	1 16.7	1 16.7	1 16.7	1 16.7	1 16.7	
眼障害 眼瞼痙攣 結膜炎												
胃腸障害 腹痛 上腹部痛 恶心 嘔吐						1 16.7 1 16.7	1 16.7 1 16.7					
全身障害および投与局所様態 カニューレ挿入部位反応												
感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎 鼻炎												
傷害、中毒および処置合併症 処置後局所反応 静脈穿刺部位挫傷												
臨床検査 アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加								1 16.7 1 16.7				
筋骨格系および結合組織障害 関節痛 筋攣縮 頸部痛												
神経系障害 頭痛 血管迷走神経性失神									1 16.7 1 16.7			

表 2.7.6.1.2-41 副作用（単回投与期）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用										
	プラセボ				100 mg	200 mg			400 mg		
	絶食男性 (n = 6)	絶食女性 (n = 2)	標準食男性 (n = 4)	高脂肪食男性 (n = 2)	絶食男性 (n = 6)	絶食男性 (n = 6)	絶食女性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	絶食男性 (n = 6)	標準食男性 (n = 6)	高脂肪食男性 (n = 6)
発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数
全事象			1 25.0			1 16.7	1 16.7	1 16.7	1 16.7	1 16.7	
精神障害 閉所恐怖症 現実感消失											
腎および尿路障害 白血球尿			1 25.0 1 25.0								
呼吸器、胸郭および縦隔障害 鼻出血 咽喉頭疼痛 鼻漏											
皮膚および皮下組織障害 紅斑 発疹 丘疹											
血管障害 潮紅									1 16.7 1 16.7		

事象名 : MedDRA ver 7.0

治験薬との関連性を「関連あり」, 「関連なし」の2分類で判定した。「関連あり」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.1.1-02 : 表 14.3.2.2.1 より作成>

表 2.7.6.1.2-42 副作用（反復投与期）

MedDRA	副作用							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
器官別大分類 基本語	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象	1	16.7	2	33.3	3	50.0	4	66.7
血液およびリンパ系障害 リンパ節症					1	16.7	1	16.7
心臓障害 動悸								
耳および迷路障害 耳痛 耳鳴								
眼障害 結膜炎 眼の充血 眼瞼浮腫 霧視 視覚障害					1	16.7	1	16.7
					1	16.7	1	16.7

表 2.7.6.1.2-42 副作用（反復投与期）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象	1	16.7	2	33.3	3	50.0	4	66.7
胃腸障害					1	16.7		
下腹部痛					1	16.7		
上腹部痛								
異常便								
アフタ性口内炎								
口唇炎								
便秘								
下痢								
口内乾燥								
歯肉出血								
歯肉腫脹								
口腔内潰瘍形成								
恶心							1	16.7
歯痛								
嘔吐								
全身障害および投与局所様態								
異痛症					1	16.7		
胸痛					1	16.7		
疲労								
静脈穿刺部位疼痛								

表 2.7.6.1.2-42 副作用（反復投与期）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象	1	16.7	2	33.3	3	50.0	4	66.7
感染症および寄生虫症 蜂巣炎 胃腸炎 単純ヘルペス 麦粒腫 インフルエンザ 鼻咽頭炎								
傷害、中毒および処置合併症 節足動物咬傷 擦過傷 人による咬傷 処置後局所反応 熱傷 静脈穿刺部位内挫傷								
臨床検査 アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加								
代謝および栄養障害 食欲不振								

表 2.7.6.1.2-42 副作用（反復投与期）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象	1	16.7	2	33.3	3	50.0	4	66.7
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛								
背部痛								
筋痛								
頸部痛								
四肢痛								
神経系障害	1	16.7	1	16.7	1	16.7	2	33.3
浮動性めまい								
頭痛	1	16.7	1	16.7	1	16.7	2	33.3
感覚減退								
血管迷走神経性失神								
精神障害			1	16.7				
異常な夢			1	16.7				
腎および尿路障害								
白血球尿								
生殖系および乳房障害								
乳房腫瘍								
月経困難症								
月経障害								
頻発月経								

表 2.7.6.1.2-42 副作用（反復投与期）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用							
	プラセボ		100 mg		200 mg		400 mg	
	男 (n = 6)	女 (n = 6)						
発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数
全事象	1	16.7	2	33.3	3	50.0	4	66.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽								
鼻出血								
鼻閉								
咽喉頭疼痛								
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症			1	16.7	2	33.3	1	16.7
発疹					2	33.3	2	33.3
1	16.7		2	33.3				
			1	16.7	1	16.7	1	16.7

事象名 : MedDRA ver 7.0

治験薬との関連性を「関連あり」, 「関連なし」の2分類で判定した。「関連あり」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.1.1-02 : 表 14.3.2.2.2 より作成>

2.7.6.1.3 単回投与試験（中国）（外国人：242-■-801-01 試験、添付資料番号 5.3.1.1-03）
【評価資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性にデラマニド 100, 200, 400 mg またはプラセボを単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討し、更に 400 mg 単回経口投与における食事の影響を検討する。
試験デザイン	単回投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	健康成人男性
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への参加について文書による同意が得られた者 2) 本治験のすべての要求事項を遵守する意思があり、遵守できる者 3) 18 歳以上、45 歳以下の者 4) 既往歴、ウイルス検査、身体的徵候及び症状、体温、血圧、脈拍数、心電図検査、血液学的検査、生化学的検査、血液凝固能検査（PT, APTT），尿検査、副腎機能検査（血清コルチゾール、ACTH を含む）の結果から健康と判断された者 5) BMI が 18~27 kg/m² の者。BMI が範囲外の場合は、治験責任医師等が適当と判断した者 6) 治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 週間（精子形成の期間を考慮した期間）適切な方法で避妊することに同意する者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への組入れ前 12 週間以内に他の治験に参加した者 2) 過去 2 年以内に慢性のアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴がある者 3) 治験薬投与前 6 カ月以内に喫煙した者 4) 治験薬投与前 1 週間以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツを含む食品を摂取した者 5) 標準的な量のタンパク質、炭水化物、脂肪を含む食事を摂取していないと、治験責任医師等により判断された者 6) 投与前 12 週間以内に献血した者、又は献血量と同程度 (>350 mL) 失血した者 7) 臨床的に問題となるアレルギーの既往歴又はその疑いを有する者 8) 治験薬のいずれかの成分への不耐が確認されている者、又はその疑いを有する者（乳糖不耐症を含む） 9) 入院時に呼気アルコール濃度検査の結果が陽性となった者 10) スクリーニング検査時又は入院時に尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性となった者 11) HIV-1/2Ab, HBsAg 及び/又は HCV-Ab の検査の結果が陽性の者

項目	内容
	<p>12) 治験薬投与前 3 週間以内に他の薬剤を使用した者, パラセタモールを治験薬投与前 2 日以内に使用した者</p> <p>13) 身体的徵候及び症状の異常が認められる者</p> <p>14) 安静時脈拍数が 40 bpm 未満又は 100 bpm 超の者</p> <p>15) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満又は 140 mmHg 超の者。若しくは, 拡張期血圧が 90 mmHg 超又は 50 mmHg 未満の者</p> <p>16) 心電図に関して, AV ブロック, QRS 群延長 (120 msec 超) 又は QTcF 延長 (430 msec 超) 等, 臨床的に問題となる変動が認められた者</p> <p>17) 血液学的検査及び生化学的検査の結果, 臨床的に問題となる基準値からの逸脱が認められた者</p> <p>18) 入院前 72 時間以内に激しい運動を行った者</p> <p>19) 呼吸器系障害又は心血管系障害の既往歴があるか, 臨床的に問題となる症状を有する者</p> <p>20) 糖尿病及び/又は甲状腺障害の既往歴がある者</p> <p>21) 精神障害, 精神病又は神経学的疾患, 自律神経ニューロパチーの既往歴があるか, 症状を有し, 治験責任医師等により本治験への参加及び同意する能力に問題があると判断された者</p> <p>22) 自己免疫性疾患の既往歴があるか, 症状を有する者</p> <p>23) 腎障害 (アルブミン尿, 慢性の感染症) 又は腎機能障害の既往歴を有するか, 症状を有する者</p> <p>24) 肝疾患又は肝障害の既往歴を有するか, 症状を有する者</p> <p>25) 治験責任医師等によりその他の問題となる症状を有すると判断された者</p>
使用薬剤, ロット番号	<p>被験薬 デラマニド 50 mg 錠, ロット番号 : [REDACTED]</p> <p>対照薬 デラマニド 50 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠, ロット番号 : [REDACTED]</p>
用量及び投与方法	<p>被験者を以下の 4 群のいずれかに無作為割付けした。</p> <p>100 mg 群 : デラマニド 100 mg 又はプラセボ 絶食下 単回経口投与</p> <p>200 mg 群 : デラマニド 200 mg 又はプラセボ 絶食下 単回経口投与</p> <p>400 mg 絶食群 : デラマニド 400 mg 又はプラセボ 絶食下 単回経口投与</p> <p>400 mg 食後群 : デラマニド 400 mg 又はプラセボ 食後 単回経口投与</p> <p>各群においてデラマニドを投与した 36 例をデラマニド群, プラセボを投与した 12 例をプラセボ群とした。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
投与期間	単回投与
目標被験者数	48 例
目標被験者数の設定根拠	中国国家食品医薬品監督管理局発行の Guideline on technology of clinical pharmacokinetics studies for chemicals に基づき設定した。
評価項目	<p>薬物動態</p> <p>デラマニドの薬物動態パラメータ (C_{max}, t_{max}, AUC_t, AUC_{∞}, $t_{1/2,z}$, CL/F, λ_z, $AUC\%_{Extrap}$)</p> <p>代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722) の薬物動態パラメータ (C_{max}, t_{max}, AUC_t, AUC_{∞}, $t_{1/2,z}$, $AUC\%_{Extrap}$)</p> <p>安全性</p> <p>有害事象, 体重, 体温, バイタルサイン, 心電図検査, 臨床検査 (血清コルチゾール, ACTH を含む)</p>
解析方法	<p>薬物動態</p> <p>薬物動態パラメータは, 実際の採血時点に基づき解析した。デラマニド及びその代謝物の血漿中薬物濃度-時間データを, ノンコンパートメント法を用いて WinNonLin (version 5.2) で被験者ごとに解析し, 各薬物動態パラメータを求めた。</p>
治験実施医療機関	中国 1 施設
治験期間	20■年■月■日～20■年■月■日

2.7.6 個々の試験のまとめ

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.1.3-1 に示した。

表 2.7.6.1.3-1 治験スケジュール

日数	スクリーニング 検査	入院	入院期間											
			投与前 2日目	観察日 投与前日	1									
投与後時間					-0	0	1	2	3	4	5	6	8	12
既往歴・合併症, 身長, BMI	X													
血清中薬物スクリーニング検査	X													
治験薬投与						X								
血清学的検査, 生化学的検査, 尿検査	X			X										
血液凝固能検査 (PT, APTT)	X			X										
副腎機能検査 (血清コルチゾール, ACTH)	X				X									
体重, 体温	X			X	X									
バイタルサイン (血圧, 脈拍数)	X			X	X		X	X		X		X	X	
心電図検査	X			X ^a			X	X		X		X	X	X
身体的徵候及び症状	X			X	X			X		X		X	X	
有害事象														
薬物動態用採血					X		X	X		X	X	X	X	
食事 ^b			X	X	X					X		X		

日数	入院期間										最終観察			
	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	20	22
投与後時間	24	48	72	96	120	144	169	216	264	312	360	408	456	504
既往歴・合併症, 身長, BMI														
血清中薬物スクリーニング検査														
治験薬投与														
血清学的検査, 生化学的検査, 尿検査	X						X							X
血液凝固能検査 (PT, APTT)	X	X	X				X							X
副腎機能検査 (血清コルチゾール, ACTH)	X						X							X
体重, 体温	X						X							X
バイタルサイン (血圧, 脈拍数)	X	X	X	X	X	X	X							X
心電図検査	X	X	X	X	X	X	X							X
身体的徵候及び症状	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象														
薬物動態用採血	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食事 ^b	X	X	X	X	X	X	X							X

^a 投与予定時刻の投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に該当する時刻に実施した。

^b 投与前 2 日目は夕食のみ提供した。治験薬投与日の朝食は 100 mg 群, 200 mg 群, 400 mg 絶食群には提供しなかった。2 日目及び退院日の朝食は医療機関にて準備したものを、採血、全評価が完了した後に摂取させた。夕食は治験薬投与後 8-12 時間に摂取させた。以降の昼食及び夕食は医療機関により規定された時間帯でのみ摂取可能とした。退院後は食事の摂取に制限は設けないが、最終観察日は絶食下で来院させた。

<資料番号 5.3.1.1-03 : Table 1.1 及び Table 1.2 より作成>

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

本治験では、48例を組入れ、各群に12例ずつ無作為に割付けた。48例全例が治験を完了した。

(b) 解析したデータセット

治験薬が投与された48例全例を安全性解析対象とした。薬物動態解析対象は、デラマニド群36例とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

100 mg 群9例（実薬投与）の年齢は31歳（平均値、以下同様）、身長は167 cm、体重は59.3 kgであった。200 mg 群9例（実薬投与）の年齢は27歳、身長は166 cm、体重は61.5 kgであった。400 mg 絶食群9例（実薬投与）の年齢は27歳、身長は170 cm、体重は67.0 kgであった。

400 mg 食後群9例（実薬投与）の年齢は26歳、身長は169 cm、体重は63.0 kgであった。

(d) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

1) デラマニド

デラマニド 100, 200, 400 mg を絶食下で投与した際の血漿中デラマニド濃度の推移を図2.7.6.1.3-1 に示した。

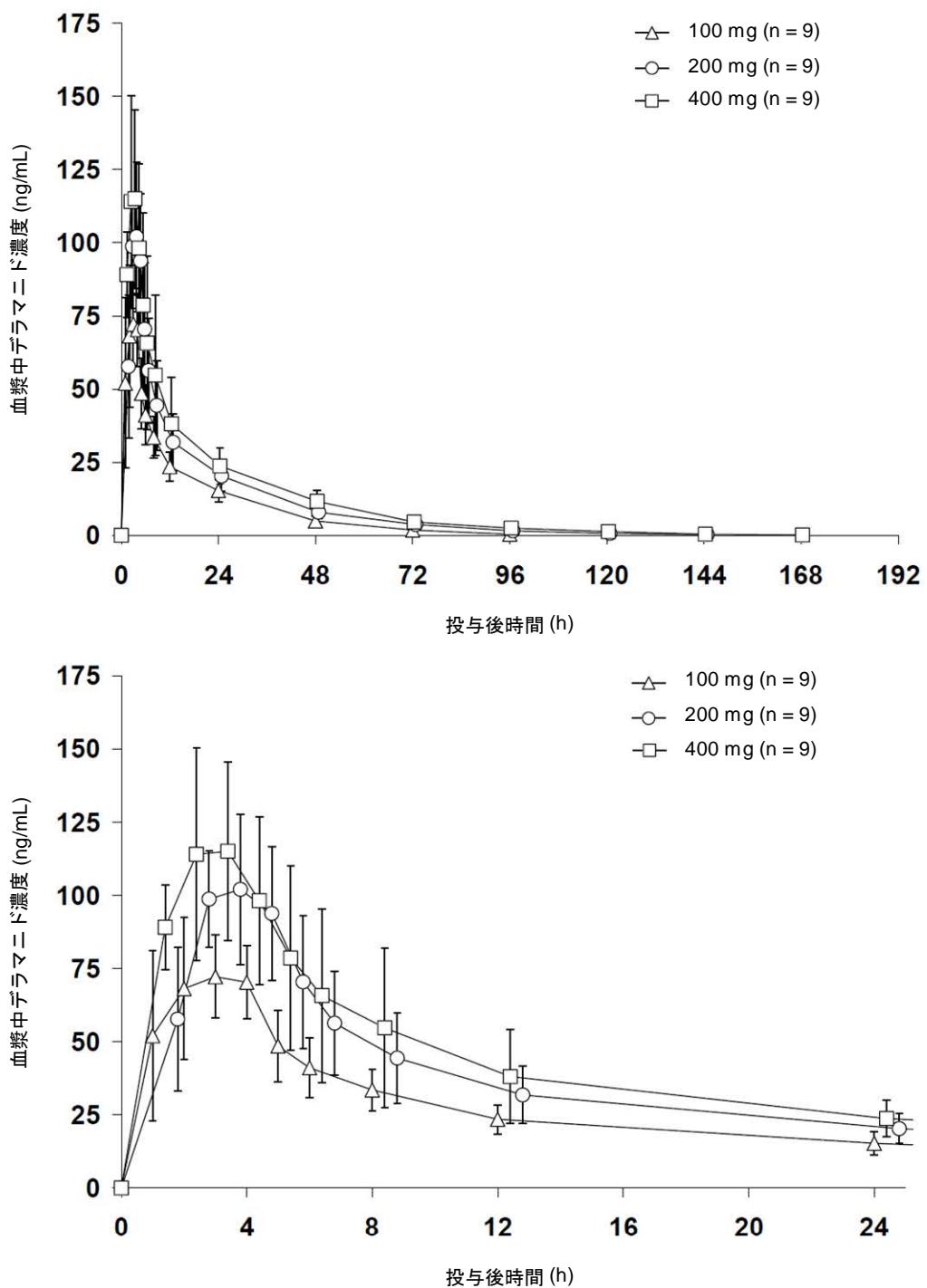


図 2.7.6.1.3-1 デラマニド絶食投与時の血漿中デラマニド濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）

デラマニドの定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 1 より作成>

デラマニド 400 mg を食後投与した際の血漿中デラマニド濃度の推移を図 2.7.6.1.3-2 に示した。

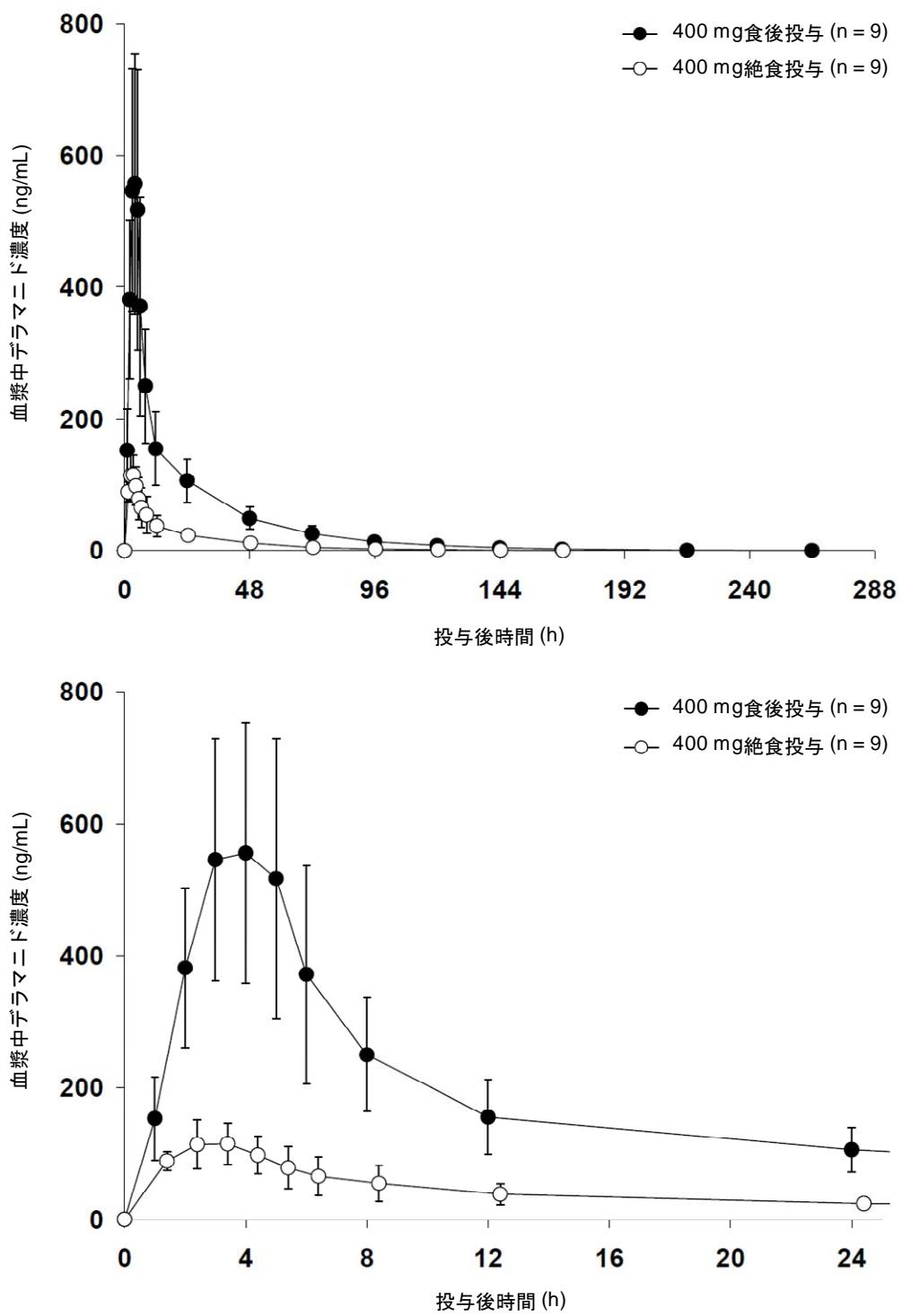


図 2.7.6.1.3-2 デラマニド (400 mg) 食後投与時の血漿中デラマニド濃度の推移
(平均値 \pm 標準偏差)

デラマニドの定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 2 より作成>

2) DM-6704

デラマニド 100, 200, 400 mg を絶食下で投与した際の血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-3 に示した。

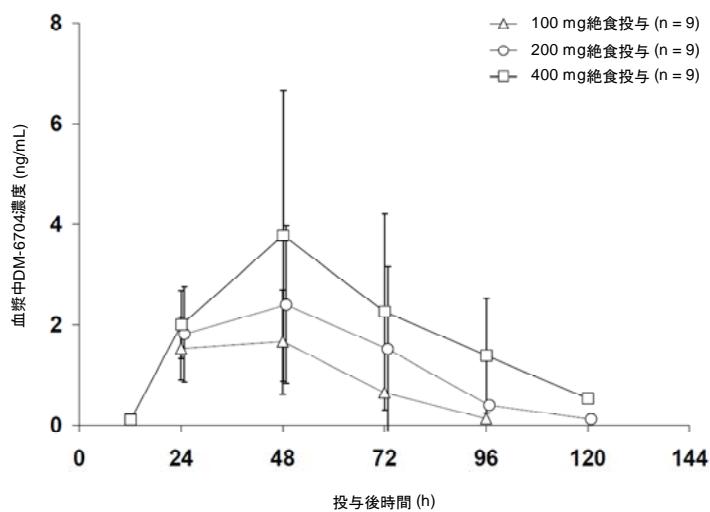


図 2.7.6.1.3-3 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6704 濃度の推移(平均値 \pm 標準偏差)

DM-6704 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 3 より抜粋>

デラマニド 400 mg を食後投与した際の血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-4 に示した。

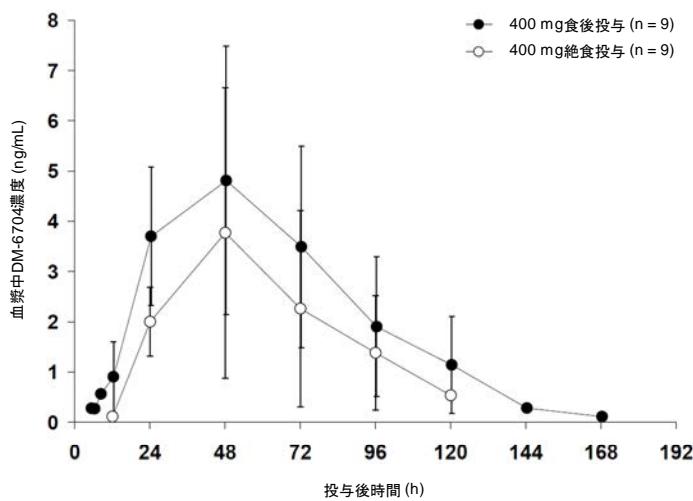


図 2.7.6.1.3-4 デラマニド (400 mg) 食後投与時の血漿中 DM-6704 濃度の推移(平均値 \pm 標準偏差)

DM-6704 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 3 より抜粋>

3) DM-6705

デラマニド 100, 200, 400 mg を絶食下で投与した際の血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-5 に示した。

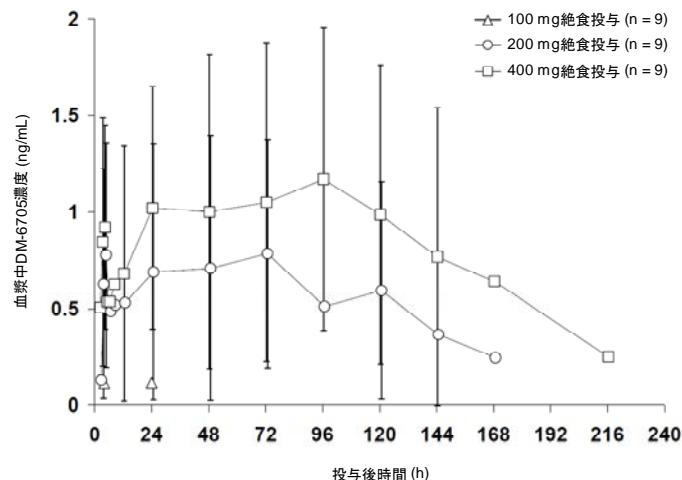


図 2.7.6.1.3-5 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6705 濃度の推移(平均値 \pm 標準偏差)

DM-6705 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 4 より抜粋>

デラマニド 400 mg を食後投与した際の血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-6 に示した。

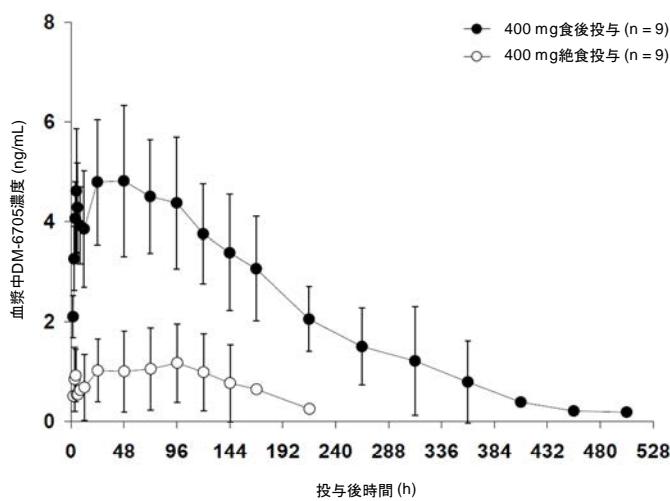


図 2.7.6.1.3-6 デラマニド (400 mg) 食後投与時の血漿中 DM-6705 濃度の推移(平均値 \pm 標準偏差)

DM-6705 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 4 より抜粋>

4) DM-6706

デラマニド 100, 200, 400 mg を絶食下で投与した際の血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-7 に示した。

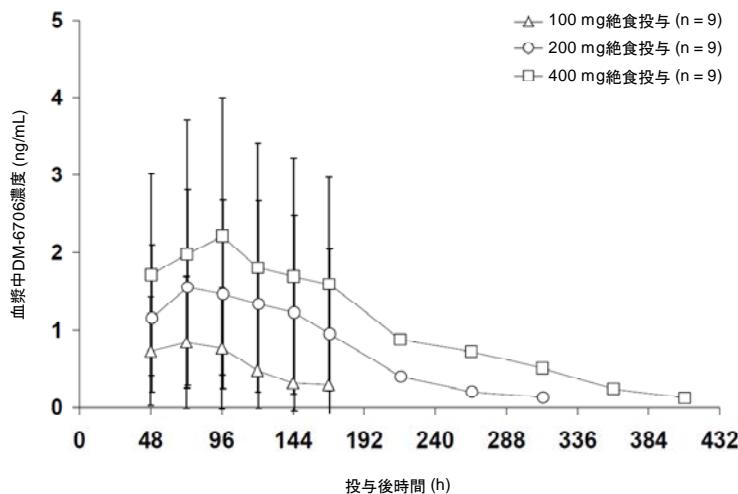


図 2.7.6.1.3-7 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6706 濃度の推移(平均値 \pm 標準偏差)

DM-6706 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 5 より抜粋>

デラマニド 400 mg を食後投与した際の血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-8 に示した。

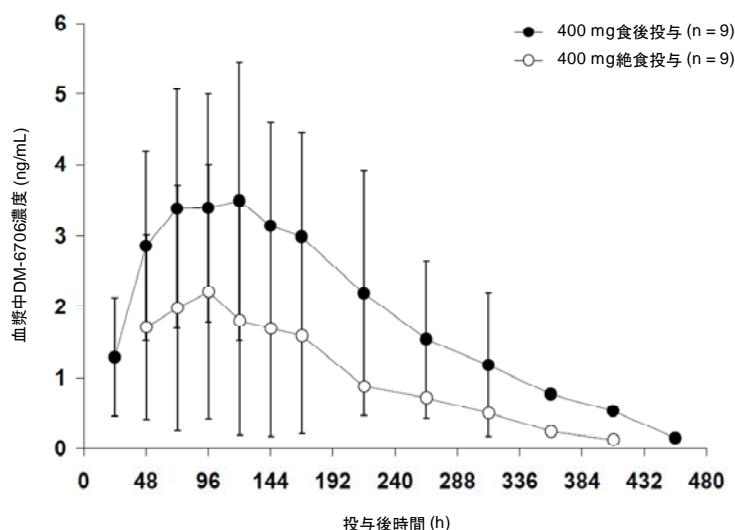


図 2.7.6.1.3-8 デラマニド (400 mg) 食後投与時の血漿中 DM-6706 濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

DM-6706 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 5 より抜粋>

5) DM-6717

デラマニド 100, 200, 400 mg を絶食下で投与した際の血漿中 DM-6717 濃度はすべて定量下限未満であった。

6) DM-6718

デラマニドを絶食下で投与した際の血漿中 DM-6718 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-9 に示した。なお、100 mg 群では血漿中 DM-6718 濃度は定量下限未満であった。

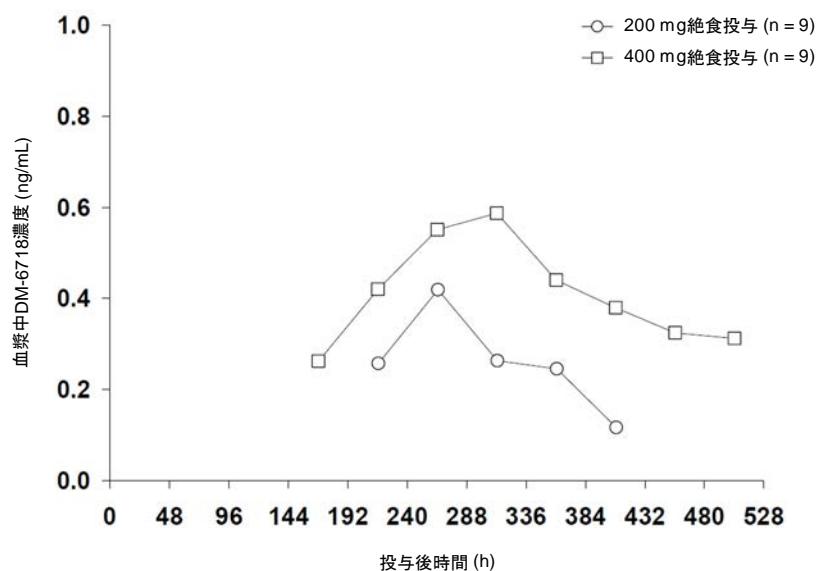


図 2.7.6.1.3-9 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6718 濃度の推移

DM-6718 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 7 より抜粋>

7) DM-6720

デラマニドを絶食下で投与した際の血漿中 DM-6720 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-10 に示した。なお、100 mg 群では血漿中 DM-6720 濃度は定量下限未満であった。

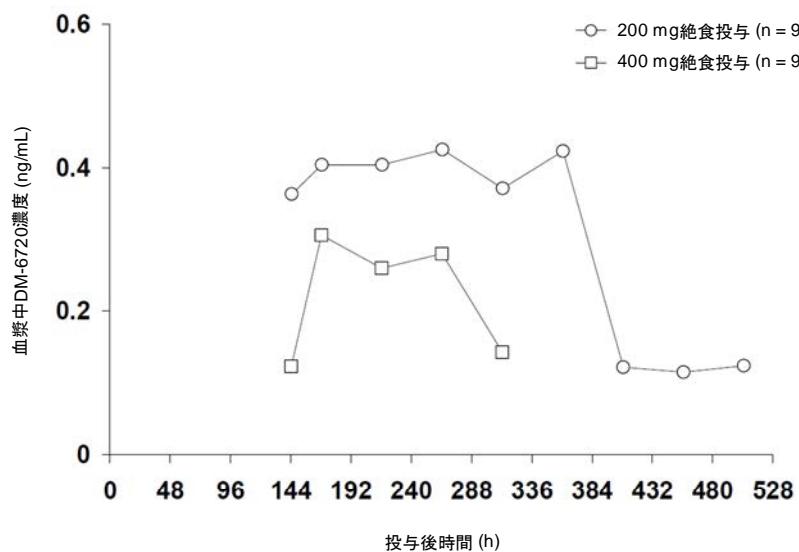


図 2.7.6.1.3-10 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6720 濃度の推移

DM-6720 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 8 より抜粋>

8) DM-6721

デラマニドを絶食下及び食後投与した際の血漿中 DM-6721 濃度は、すべて定量下限未満であった。

9) DM-6722

デラマニドを絶食下で投与した際の血漿中 DM-6722 濃度の推移を図 2.7.6.1.3-11 に示した。

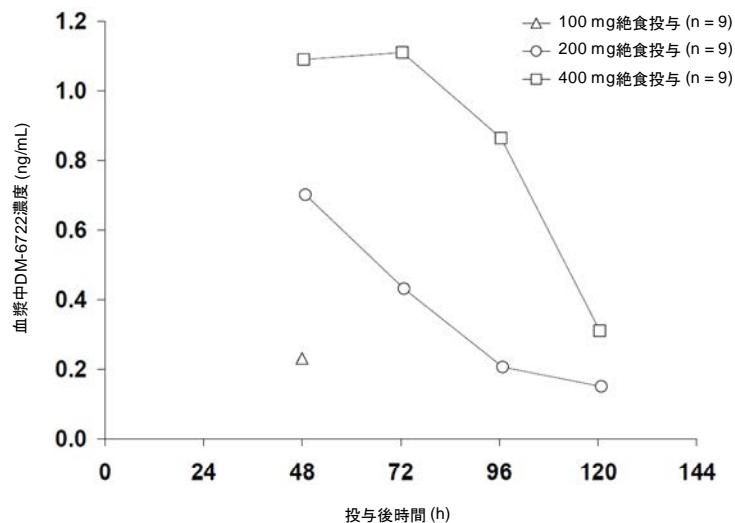


図 2.7.6.1.3-11 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6722 濃度の推移

DM-6722 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 10 より抜粋>

ii) 薬物動態

1) デラマニド

デラマニドを絶食下で投与した際の C_{max} 及び AUC_{∞} の推移を図 2.7.6.1.3-12 及び図 2.7.6.1.3-13 にそれぞれ示した。

絶食投与でのデラマニドの分布濃度は用量増加に伴い増加したが、その増加率は用量の増加よりも小さく、デラマニド及びその代謝物の C_{max} 及び AUC_t の増加率は、用量の増加率の 55～84%にとどまった。したがって、デラマニドの絶食下で投与した際の C_{max} 及び AUC_t の平均値は、用量比例性は認められなかった。

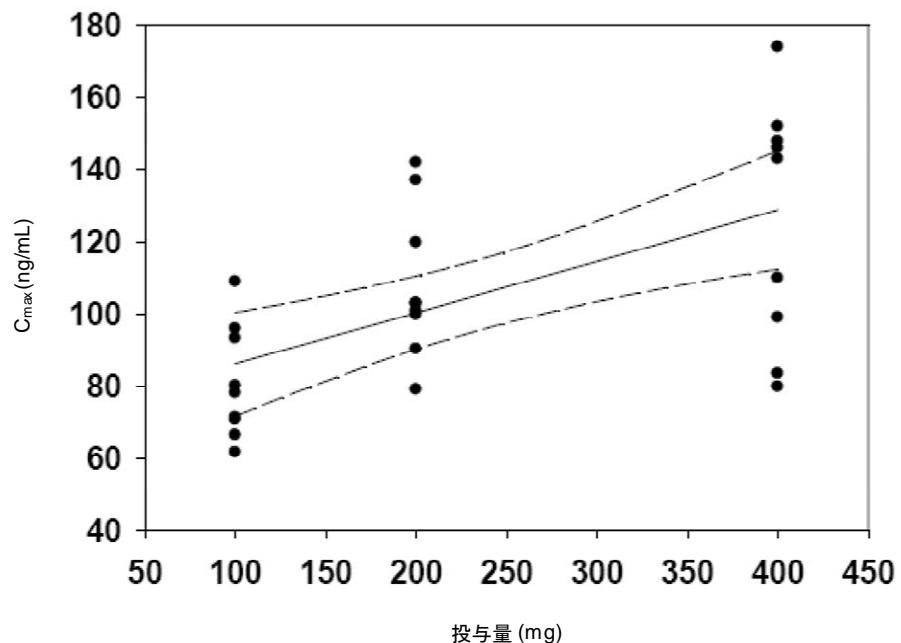


図 2.7.6.1.3-12 デラマニド絶食投与時の血漿中デラマニド濃度の C_{max} の推移

実線は回帰線、点線は 95% 信頼区間を示す。

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 11 より作成>

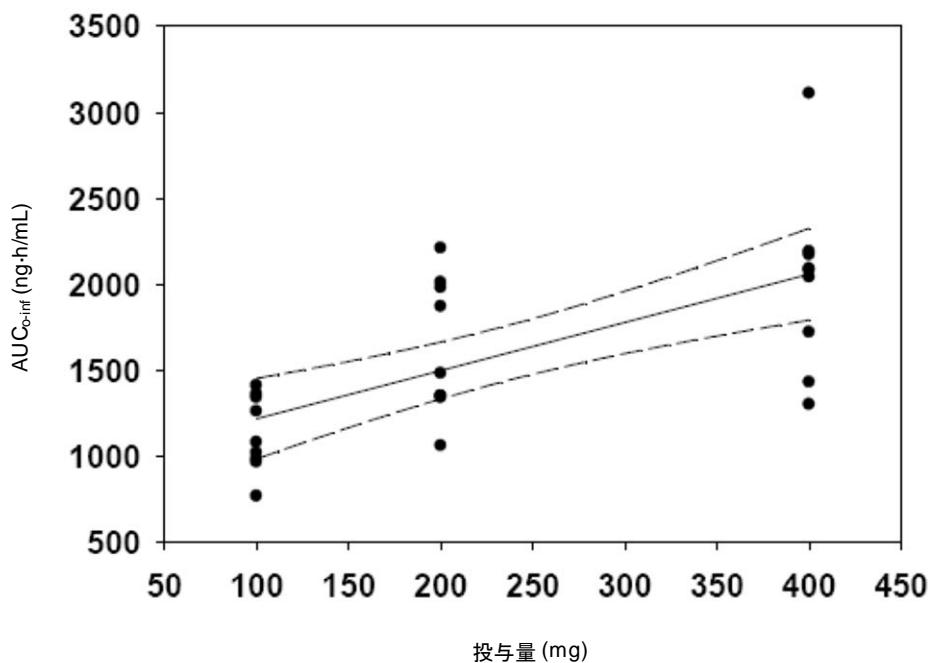


図 2.7.6.1.3-13 デラマニド絶食投与時の血漿中デラマニド濃度の AUC_{∞} の推移

実線は回帰線、点線は 95% 信頼区間を示す。

<資料番号 5.3.1.1-03 : Figure 12 より作成>

iii) 食事の影響

400 mg 食後群では、400 mg 絶食群と比較し、生物学的利用率が顕著に高かった。400 mg 食後群のデラマニドの C_{max} 及び AUC_{∞} は、400 mg 絶食群と比較し、それぞれ 4.4 倍、4.3 倍となった。更に、DM-6704, DM-6706 でも C_{max} 及び AUC_{∞} が増加したが、顕著な増加ではなかった。DM-6705 では、よりデラマニドに類似した C_{max} 及び AUC_{∞} に対する食事の影響が認められ、絶食下投与と比較し、 C_{max} は 3.6 倍、 AUC_{∞} は 4.7 倍高かった。

1) デラマニド

デラマニドの絶食下及び食後投与時の血漿中デラマニド薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-2 に示した。

表 2.7.6.1.3-2 デラマニド絶食下及び食後投与時の血漿中デラマニド薬物動態パラメータ

パラメータ	100 mg群 (n=9)	200 mg群 (n=9)	400 mg絶食群 (n=9)	400 mg食後群 (n=9)
C_{max} (ng/mL)	80.7 ± 15.6	108 ± 20.8	126 ± 33.7	592 ± 176
t_{max} (h)	3.00 (2.00 ~ 4.00)	2.00 (2.00 ~ 3.00)	3.00 (1.00 ~ 6.00)	4.00 (2.00 ~ 5.00)
AUC_t (ng·h/mL)	1090 ± 215	1580 ± 400	1960 ± 546	9150 ± 2800
$t_{1/2,z}$ (h)	16.6 ± 4.77	22.4 ± 6.36	24.3 ± 7.00	25.6 ± 5.78
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1130 ± 221	1630 ± 394	2010 ± 523	9210 ± 2800
CL/F (L/h)	91.7 ± 19.4	130 ± 32.3	210 ± 54.2	47.6 ± 15.5

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

＜資料番号 5.3.1.1-03 : Supportive Clinical PK/PD Report, Study 242-■-801-01 Table 2.4.3.3.1-1 より作成＞

2) DM-6704

デラマニドの絶食下及び食後投与時の血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-3 に示した。

表 2.7.6.1.3-3 デラマニド絶食下及び食後投与時の血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータ

パラメータ	100 mg群 (n=8)	200 mg群 (n=8)	400 mg絶食群 (n=9)	400 mg食後群 (n=9)
C_{max} (ng/mL)	2.07 ± 0.542	2.77 ± 1.29	4.03 ± 2.59	5.07 ± 2.50
t_{max} (h)	48.00 (24.00 ~ 48.00)	48.00 (24.00 ~ 48.00)	48.00 (24.00 ~ 48.00)	48.00 (24.00 ~ 48.00)
AUC_t (ng·h/mL)	79.6 ± 48.3	140 ± 109	212 ± 159	341 ± 191
$t_{1/2,z}$ (h)	検出せず ^a	計算不可 ^a	33.4 ± 10.2 ^b	40.9 ± 13.6 ^c
AUC_{∞} (ng·h/mL)	検出せず ^a	計算不可 ^a	385 ± 90.0 ^b	516 ± 153 ^c

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a 3 例未満のため、計算不可

^b n = 4

^c n = 6

＜資料番号 5.3.1.1-03 : Supportive Clinical PK/PD Report, Study 242-■-801-01 Table 2.4.3.3.2.1-1 より作成＞

3) DM-6705

デラマニドの絶食下及び食後投与時の血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-4 に示した。

表 2.7.6.1.3-4 デラマニドの絶食下及び食後投与時の血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータ

パラメータ	100 mg群 (n=9)	200 mg群 (n=8)	400 mg絶食群 (n=8)	400 mg食後群 (n=9)
C_{max} (ng/mL)	計算不可 ^a	1.24 ± 0.171	1.63 ± 0.379	5.30 ± 1.25
t_{max} (h)	計算不可 ^a	36.00 (3.00 ~ 72.00)	40.00 (3.00 ~ 120.00)	24.00 (3.00 ~ 48.00)
AUC_t (ng·h/mL)	計算不可 ^a	98.9 ± 87.9	186 ± 134	1030 ± 415
$t_{1/2,z}$ (h)	検出せず	338 ± 96.8 ^b	322 ± 192 ^c	131 ± 36.4
AUC_{∞} (ng·h/mL)	検出せず	732 ± 173 ^b	780 ± 269 ^c	1270 ± 497

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a 3 例未満のため、計算不可

^b n = 3

^c n = 5

<資料番号 5.3.1.1-03 : Supportive Clinical PK/PD Report, Study 242-■-801-01 Table 2.4.3.3.2.2-1 を一部改変>

4) DM-6706

デラマニドの絶食下及び食後投与時の血漿中 DM-6706 薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-5 に示した。

表 2.7.6.1.3-5 デラマニドの絶食下及び食後投与時の血漿中 DM-6706 薬物動態パラメータ

パラメータ	100 mg群 (n=5)	200 mg群 (n=7)	400 mg絶食群 (n=7)	400 mg食後群 (n=9)
C_{max} (ng/mL)	1.53 ± 0.393	2.02 ± 1.06	2.93 ± 1.45	3.76 ± 1.94
t_{max} (h)	72.00 (48.00 ~ 96.00)	72.00 (48.00 ~ 120.00)	96.00 (72.00 ~ 96.00)	96.00 (72.00 ~ 168.00)
AUC_t (ng·h/mL)	133 ± 74.9	271 ± 244	488 ± 358	798 ± 506
$t_{1/2,z}$ (h)	計算不可 ^a	132 ± 34.2 ^b	152 ± 53.0 ^c	168 ± 83.4 ^d
AUC_{∞} (ng·h/mL)	計算不可 ^a	631 ± 225 ^b	896 ± 226 ^c	1150 ± 458 ^d

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a 3 例未満のため、計算不可

^b n = 4

^c n = 5

^d n = 8

<資料番号 5.3.1.1-03 : Supportive Clinical PK/PD Report, Study 242-■-801-01 Table 2.4.3.3.2.3-1 より作成>

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

絶食投与では、27例（各群9例）がデラマニド100, 200又は400mgを単回経口投与した。
食後投与では、9例がデラマニド400mgを単回経口投与した。

ii) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.1.3-6 に示した。

有害事象は、48例中15例（31.3%）に発現した。

デラマニド群の有害事象は、100 mg群では9例中6例（66.7%），200 mg群では9例中3例（33.3%），400 mg群では9例中3例（33.3%），400 mg食後群では9例中1例（11.1%）に発現し、プラセボ群では12例中2例（16.7%）に発現した。

中国人健康成人男性へのデラマニド（100, 200, 400mg）絶食下単回経口投与及びデラマニド（400mg）食後（高脂肪食）単回経口投与時の安全性に問題はなかった。

表 2.7.6.1.3-6 有害事象

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				
	プラセボ群 (n = 12)	100 mg群 絶食 (n = 9)	200 mg群 絶食 (n = 9)	400 mg群 絶食 (n = 9)	400 mg群 高脂肪食 (n = 9)
		発現 例数	%	発現 例数	%
全事象 ^a	2 16.7	6 66.7	3 33.3	3 33.3	1 11.1
心臓障害 ^b 動悸 洞停止		1 11.1 1 11.1		1 11.1 1 11.1	
胃腸障害 ^b 腹痛 嘔吐			2 22.2 1 11.1 1 11.1		
全身障害および投与局所様態 ^b 無力症 末梢性浮腫	1 8.3 1 8.3	1 11.1 1 11.1	1 11.1		
傷害、中毒および処置合併症 ^b 第1度熱傷		1 11.1 1 11.1			
臨床検査 ^b アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 白血球数増加	1 8.3 1 8.3			1 11.1 1 11.1	
筋骨格系および結合組織障害 ^b 関節痛 筋骨格系胸痛 筋痛 四肢痛	1 8.3 1 8.3 1 8.3	2 22.2 1 11.1	1 11.1 1 11.1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害 ^b 鼻出血			1 11.1 1 11.1		
皮膚および皮下組織障害 ^b 紅斑 そう痒症 発疹	2 16.7 2 16.7	2 22.2 2 22.2 1 11.1		1 11.1 1 11.1	1 11.1 1 11.1

MedDRA/J V10.1

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も1症例として数えた。

^b 複数の有害事象が見られた場合も1症例として数えた。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.1.1-03 : Table 12.2-1 及び Table 12.2-2 より作成>

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.1.3-7 に示した。

有害事象のうち、治験薬との関連性が否定された事象は、プラセボ群で認められた末梢性浮腫1例と100 mg群で認められた第1度熱傷1例のみであり、その他はすべて副作用と判断された。

表 2.7.6.1.3-7 副作用

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用									
	プラセボ群 (n = 12)	100 mg群 絶食 (n = 9)	200 mg群 絶食 (n = 9)	400 mg群 絶食 (n = 9)	400 mg群 高脂肪食 (n = 9)					
		発現 例数	%	発現 例数	%					
全事象 ^a	2	16.7	5	55.6	3	33.3	3	33.3	1	11.1
心臓障害 ^b 動悸 洞停止			1 1	11.1 11.1			1	11.1		
胃腸障害 ^b 腹痛 嘔吐					2 1 1	22.2 11.1 11.1				
全身障害および投与局所様態 ^b 無力症 末梢性浮腫				1 1	11.1 11.1					
傷害、中毒および処置合併症 ^b 第1度熱傷										
臨床検査 ^b アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 白血球数増加	1 1	8.3 8.3					1 1	11.1 11.1		
筋骨格系および結合組織障害 ^b 関節痛 筋骨格系胸痛 筋痛 四肢痛	1 1 1 1	8.3 8.3 8.3 8.3	2	22.2 11.1 11.1 11.1	1 1	11.1 11.1				
呼吸器、胸郭および縦隔障害 ^b 鼻出血					1 1	11.1 11.1				
皮膚および皮下組織障害 ^b 紅斑 そう痒症 発疹	2 2 2	16.7 16.7 16.7	2 2 1	22.2 22.2 11.1			1 1 1	11.1 11.1 11.1	1 1 1	11.1 11.1 11.1

MedDRA/J V10.1

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も1症例として数えた。

^b 複数の有害事象が見られた場合も1症例として数えた。

治験薬との関連性を「関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」の4分類で判定した。「関連あり」、「関連があるかもしれない」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.1.1-03 : Table 12.2-1 及び Table12.2-2 より作成>

iv) 死亡、他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

他の重篤な有害事象

本治験で他の重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の発現はなかった。

vii) 臨床検査

治験期間を通しての臨床検査値

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に問題となる可能性のある異常は認められなかった。

viii) バイタルサイン

臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

ix) 心電図検査

心電図検査結果では、1例(被験者番号0310)にI度AVブロックが投与前日に認められた。

投与6日目、II度AVブロックが認められ、その1時間13分後、I度AVブロックへ戻った。

(f) 結論

デラマニド100, 200, 400mg絶食下投与時のC_{max}及びAUC_∞は、用量増加に伴い増加したが、用量比例性はなかった。

デラマニド400mgの食後投与では、400mgの絶食下投与と比較し、C_{max}が約4.4倍、AUC_∞が約4.3倍であった。

測定したすべての代謝物の血漿中濃度は、デラマニドの血漿中濃度と比較し、非常に低かった(デラマニドの1.2~10%の濃度)。また、代謝物の血漿中半減期(22.5~554時間)は、デラマニド(12.5~39.5時間)と比較し長かった。

有害事象は、48例中15例(31.3%)に発現した。重症度が高度と判定された有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡、その他の重篤な有害事象は発現せず、中国人健康成人男性へのデラマニド100, 200, 400mg絶食下単回経口投与及びデラマニド400mg食後単回経口投与時の安全性に問題はなかった。

2.7.6.1.4 反復投与試験（中国）（外国人：242-■-802-01 試験、添付資料番号 5.3.1.1-04）
【評価資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人にデラマニドを 1 日 200 mg 及び 400 mg 又はプラセボを 10 日間 1 日 2 回反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	反復投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	健康成人
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への参加について文書による同意が得られた者 2) 本治験のすべての要求事項を遵守する意思があり、遵守できる者 3) 18 歳以上、45 歳以下の者 4) 既往歴、ウイルス検査、身体的徵候及び症状、体温、血圧、脈拍数、心電図検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査の結果から健康と判断された者 5) BMI が $18\sim27 \text{ kg/m}^2$ の者。BMI が範囲外の場合は、治験責任医師が適当と判断した者 6) 治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 週間（精子形成の期間を考慮した期間）適切な方法で避妊することに同意する者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への組入れ前 12 週間以内に他の治験に参加した者 2) 過去 2 年以内に慢性のアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴がある者 3) 治験薬投与前 6 カ月以内に喫煙した者 4) 治験薬投与前 1 週間以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツを含む食品を摂取した者 5) 標準的な量のタンパク質、炭水化物、脂肪を含む食事を摂取していないと、治験責任医師等により判断された者 6) 投与前 12 週間以内に献血した者、又は献血量と同程度 ($>350 \text{ mL}$) 失血した者 7) 臨床的に問題となるアレルギーの既往歴又はその疑いを有する者 8) 治験薬のいずれかの成分への不耐が確認されている者、又はその疑いを有する者（乳糖不耐症を含む） 9) 入院時に、呼気アルコール濃度検査の結果が陽性となった者 10) スクリーニング検査時又は入院時に、尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性となった者 11) HIV-1/2Ab, HBsAg 及び/又は HCV-Ab の検査の結果が陽性の者 12) 尿妊娠検査の結果が陽性の女性 13) 治験薬投与前 3 週間以内に他の薬剤を使用した者、パラセタモール

項目	内容																	
	<p>を、 治験薬投与前 2 日以内に使用した者</p> <p>14) 身体的徵候及び症状の異常が認められる者</p> <p>15) 安静時脈拍数が 40 bpm 未満又は 100 bpm 超の者</p> <p>16) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満又は 140 mmHg 超の者。若しくは、拡張期血圧が 90 mmHg 超又は 50 mmHg 未満の者</p> <p>17) 心電図に関して、AV ブロック、QRS 群延長 (120 msec 超) 又は QTcF 間隔延長 (430 msec 超) 等、臨床的に問題となる変動が認められた者</p> <p>18) 血液学的検査及び生化学的検査の結果、臨床的に問題となる基準値からの逸脱が認められた者</p> <p>19) 入院前 72 時間以内に激しい運動を行った者</p> <p>20) 呼吸器系障害又は心血管系障害の既往歴があるか、臨床的に問題となる症状を有する者</p> <p>21) 糖尿病及び/又は甲状腺障害の既往歴があるか、現在症状を有する者</p> <p>22) 精神障害、精神病又は神経学的疾患、自律神経ニューロパシーの既往歴があるか、現在症状を有し、治験責任医師等により本治験への参加及び同意する能力に問題があると判断された者</p> <p>23) 自己免疫性疾患の既往歴があるか、現在症状を有する者</p> <p>24) 腎障害（アルブミン尿、慢性の感染症）又は腎機能障害の既往歴を有するか、臨床的に問題となる症状を現在有する者</p> <p>25) 肝疾患又は肝障害の既往歴を有するか、臨床的に問題となる症状を現在有する者</p> <p>26) 治験責任医師等によりその他の問題となる症状を有すると判断された者</p>																	
使用薬剤、ロット番号	<p>被験薬 デラマニド 50 mg 錠、ロット番号 : [REDACTED]</p> <p>対照薬 デラマニド 50 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠、ロット番号 : [REDACTED]</p>																	
用量及び投与方法	<p>下表の 2 群 (200 mg 群、400 mg 群) を設け、各群で 16 例（実薬 12 例/プラセボ 4 例）に二重盲検下で治験薬を 10 日間 1 日 2 回反復経口投与した。200 mg 群から 400 mg 群への移行の可否は治験責任医師等が判断した。忍容性を確認できない場合、移行を中止することとした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">投与量</th> <th colspan="2">被験者数</th> <th rowspan="2">食事条件</th> </tr> <tr> <th>デラマニド群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>200 mg 群</td> <td>100 mg 1 日 2 回</td> <td>12</td> <td>4</td> <td>標準食後</td> </tr> <tr> <td>400 mg 群</td> <td>400 mg 1 日 2 回</td> <td>12</td> <td>4</td> <td>標準食後</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	投与量	被験者数		食事条件	デラマニド群	プラセボ群	200 mg 群	100 mg 1 日 2 回	12	4	標準食後	400 mg 群	400 mg 1 日 2 回	12	4	標準食後
投与群	投与量			被験者数			食事条件											
		デラマニド群	プラセボ群															
200 mg 群	100 mg 1 日 2 回	12	4	標準食後														
400 mg 群	400 mg 1 日 2 回	12	4	標準食後														

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	<p>デラマニド群：デラマニドを投与した群 プラセボ群：プラセボを投与した群</p> <p>200 mg 群では、1回にデラマニド 50 mg 錠又はプラセボ錠を 2錠投与し、400 mg 群では、デラマニド 50 mg 錠又はプラセボ錠を 4錠投与した。投与は、朝食及び夕食摂取開始後 30 分以内（30 分の内訳は食事時間 20 分、休憩時間 10 分）の 1 日 2 回とし、10 日間反復経口投与した。食事内容はいずれも標準食（550 kcal, 脂肪分 25%）とした。朝食と夕食の間隔は 12 時間とした。</p>
投与期間	10 日間
目標被験者数	32 例
目標被験者数の設定根拠	中国国家食品医薬品監督管理局発行の Guideline on technology of clinical pharmacokinetics studies for chemicals に基づき設定した。
評価項目	<p>薬物動態</p> <p>デラマニドの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ：C_{max}, t_{max}, AUC_{12h}, AUC_{24h}, $t_{1/2,z}$, CL/F, $R_{10,ac}$ (AUC_{12h}), $R_{10,ac}$ (C_{max}), $R_{10,ac}$ (C_{12h}) 代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722) の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ：C_{max}, t_{max}, AUC_{12h}, AUC_{24h}, $t_{1/2,z}$, $R_{10,ac}$ (AUC_{12h}), $R_{10,ac}$ (C_{max}), $R_{10,ac}$ (C_{12h})</p> <p>安全性</p> <p>有害事象、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図検査、体重、体温、臨床検査（コルチゾール及び ACTH を含む）</p>
解析方法	<p>薬物動態</p> <p>薬物動態パラメータは、実際の投与後時間に基づき解析した。デラマニド及びその代謝物の血漿中薬物濃度-時間データを、ノンコンパートメント法を用いて被験者ごとに解析し、各薬物動態パラメータを求めた。</p>
治験実施医療機関	中国 1 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

2.7.6 個々の試験のまとめ

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.1.4-1 及び表 2.7.6.1.4-2 に示した。

表 2.7.6.1.4-1 治験スケジュール（スクリーニング検査～最終投与日）

日数	スクリーニング 21～4日前	入院 投与前2日目	入院期間										
			観察日 投与前日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
既往歴・合併症、身長、BMI	X												
血清薬物スクリーニング検査	X												
治験薬投与 ^a				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
生化学的検査、血液学的検査、尿検査 ^b	X		X						X				
血液凝固能検査（PT, APTT） ^b	X		X						X				
副腎機能検査（コルチゾール、ACTH） ^b	X			X					X				
体重、体温 ^b	X		X	X					X				
バイタルサイン（血圧、脈拍数） ^b	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心電図検査 ^d	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体的徵候及び症状 ^e	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
尿妊娠検査 ^b	X		X										
有害事象			↔										
薬物動態用採血 ^f				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
食事 ^g			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.1.4-2 治験スケジュール（最終投与日～最終観察日）

日数	入院期間														退院					最終観察日	
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24							
10日目の投与後経過時間	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336	360	408	456	504	552	600	648
血液学的検査、生化学的検査、尿検査 ^b	X															X					X
血液凝固能検査（PT、APTT） ^b	X															X					X
副腎機能検査（コルチゾール、ACTH） ^b	X															X					X
体重、体温 ^b	X															X					X
バイタルサイン（血圧、脈拍数） ^b	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X			X					X	
心電図検査 ^b	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X			X					X	
身体的徵候及び症状 ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿妊娠検査 ^b																X		X			X
有害事象	↔																				
薬物動態用採血 ^j	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X			X	X	X	X	X	X	
食事 ^k	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

^a 朝食及び夕食摂取開始から 30 分以内に投与した。

^b スクリーニング検査時は随時、それ以外は朝食摂取前に実施した。

^c スクリーニング検査時は随時、投与前日は朝食前、投与 1, 5 及び 10 日目は朝食前、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間、投与 2～4 及び 6～9 日目は朝食前、投与後 2, 4 時間に実施した。

^d スクリーニング検査時は随時、投与前日は投与予定時刻の 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 時間後、投与 1, 5 及び 10 日目は投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 時間、投与 2～4 及び 6～9 日目は投与後 2, 4 時間に実施した。

^e スクリーニング検査時は随時、投与前日は朝食前、投与 1～10 日目は朝食前及び投与後 4 時間に実施した。

^f 投与 1 及び 10 日目は初回投与の投与前と同時刻及び投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16 時間、投与 2～9 日目は初回投与の投与前と同時刻に実施した。

^g 投与前 2 日目は夕食のみ提供した。朝食は採血終了時より治験薬投与の 10 分前までに摂取させた。昼食は治験薬投与後 4 時間以降、夕食は治験薬投与後 12 時間以降に摂取させた。

ⁱ 11～25 日目は朝食摂取前に実施した。退院後は初回投与の投与前 ± 4 時間に該当する時刻に実施した。

^j 11～25 日目は初回投与の投与前と同時刻に実施した。退院後は初回投与の投与前 ± 4 時間に該当する時刻に実施した。

^k 朝食はすべての採血、評価が完了した後に摂取させた。昼食と夕食は院内規定に沿って摂取させた。11～24 日目は 3 食を提供した。退院後は食事の摂取に制限は設けないが、絶食下で来院させ、朝食を提供した。

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 7.1-1 及び Figure 7.1-2 より作成>

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

本治験では、32例が組入れられ、全例が本治験を完了した。

(b) 解析したデータセット

安全性解析対象及び薬物動態解析対象は、組入れられた32例全例とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

実薬投与の200mg群及び400mg群24例のうち、男性は12例、女性は12例であった。年齢は34歳（中央値、以下同様）、体重は60kg、身長は162cmであった。

(d) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

1) デラマニド

デラマニド1日用量200mg及び400mgを10日間1日2回反復経口投与した際の、血漿中デラマニド濃度の推移を図2.7.6.1.4-1に示した。

200mg群及び400mg群のいずれでも、血漿中デラマニド濃度は、ほとんどの被験者で投与8日目までに定常状態に達した。

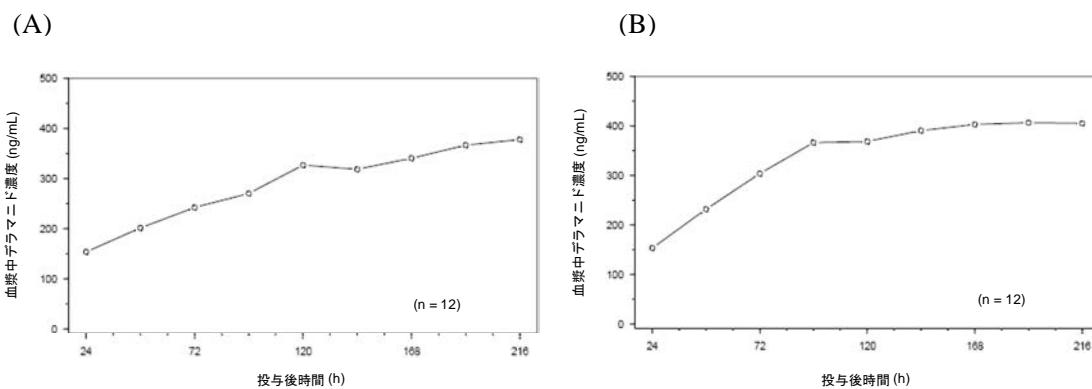


図 2.7.6.1.4-1 デラマニド200mg (A) 及び400mg (B) (100mg及び200mgを1日2回)を10日間反復経口投与した際の血漿中デラマニド濃度の推移

デラマニドの定量下限値は1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1-24 及び Figure 11.1.1-23 より作成>

デラマニド1日用量200mg及び400mg投与後（投与1日目午前投与後及び投与10日目反復投与後）の血漿中デラマニド濃度の推移を図2.7.6.1.4-2に示した。反復投与に関しては、投与終了後の推移を図2.7.6.1.4-3に示した。

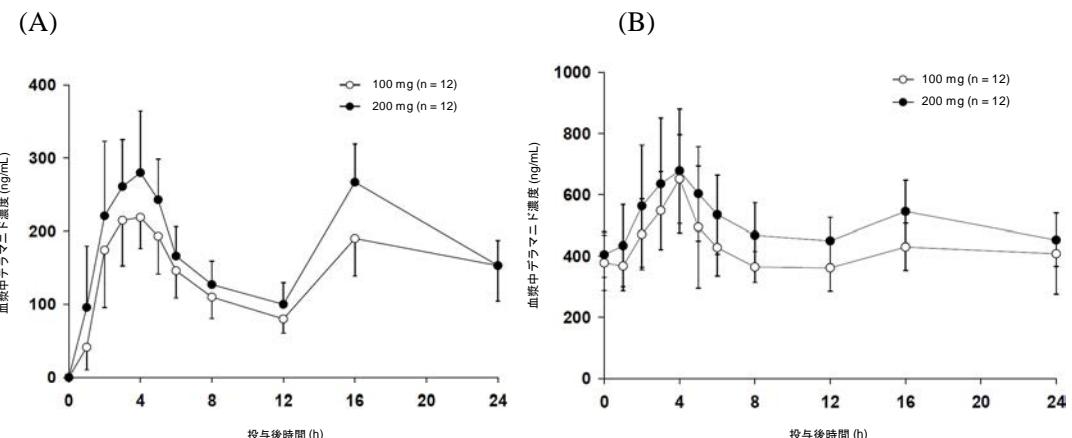


図 2.7.6.1.4-2 投与 1 日目 (A) 及び投与 10 日目 (B) の血漿中デラマニド濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

デラマニドの定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1-1 及び Figure 11.1.1-6 より作成>

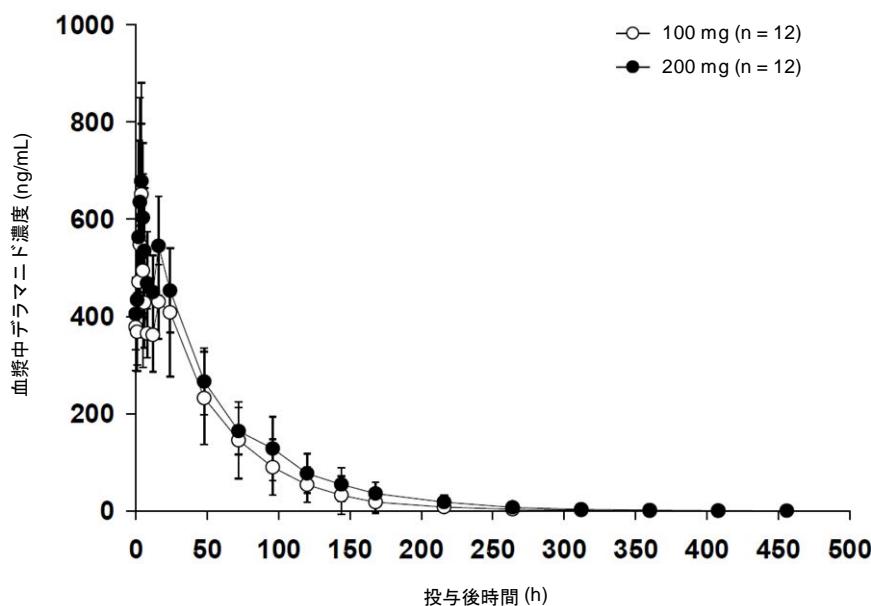


図 2.7.6.1.4-3 反復投与後の血漿中デラマニド濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

デラマニドの定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1-5 より作成>

2) 主な代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706)

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg を 10 日間 1 日 2 回反復経口投与した際の、血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-4 に、血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-5 に、血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-6 に、それぞれ示した。

三つの主要な代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706) の血漿中濃度は、デラマニドと異なり、ほとんどの被験者で投与 10 日目までに定常状態に達せず、投与 8~10 日目でも増加し続けた。

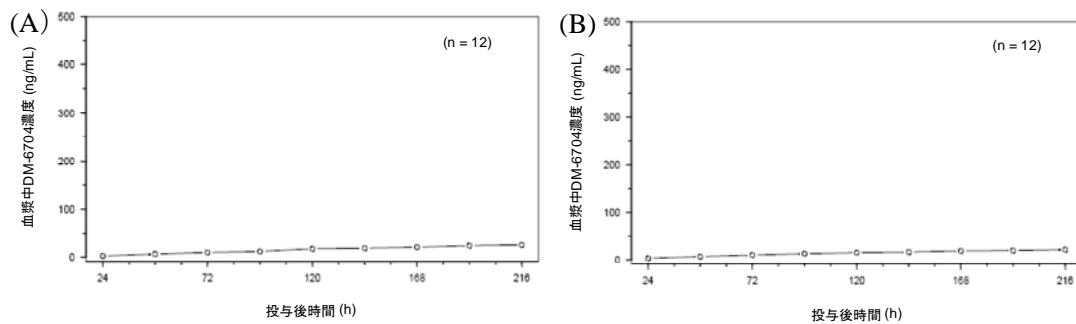


図 2.7.6.1.4-4 デラマニド 200 mg (A) 及び 400 mg (B) (100 mg 及び 200 mg を 1 日 2 回) を 10 日間反復経口投与した際の血漿中 DM-6704 濃度の推移

DM-6704 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-26 及び Figure 11.1.1.1-25 より作成>

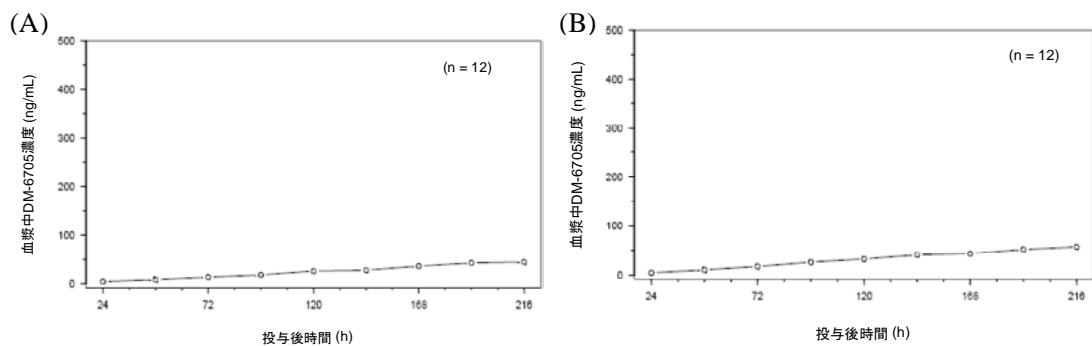


図 2.7.6.1.4-5 デラマニド 200 mg (A) 及び 400 mg (B) (100 mg 及び 200 mg を 1 日 2 回) を 10 日間反復経口投与した際の血漿中 DM-6705 濃度の推移

DM-6705 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-28 及び Figure 11.1.1.1-27 より作成>

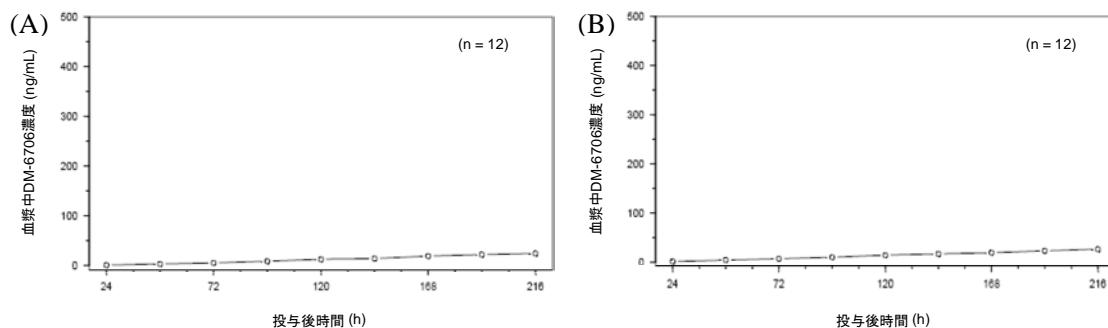


図 2.7.6.1.4-6 デラマニド 200 mg (A) 及び 400 mg (B) (100 mg 及び 200 mg を 1 日 2 回) を 10 日間反復経口投与した際の血漿中 DM-6706 濃度の推移

DM-6706 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-30 及び Figure 11.1.1.1-29 より作成>

2.7.6 個々の試験のまとめ

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg 投与後（投与 1 日目午前投与後及び投与 10 日目反復投与後）の血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-7 に示した。反復投与に関しては、投与終了後の推移を図 2.7.6.1.4-8 に示した。

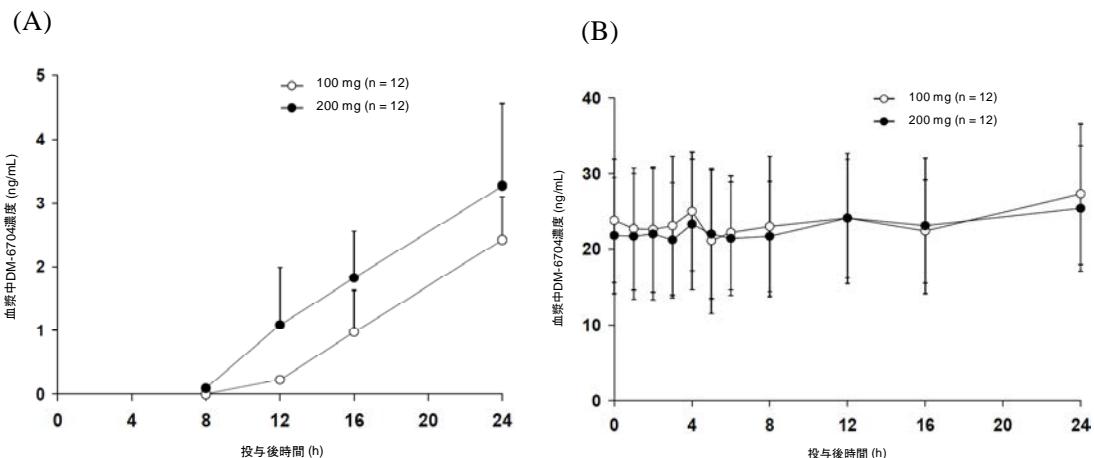


図 2.7.6.1.4-7 投与 1 日目 (A) 及び投与 10 日目 (B) の血漿中 DM-6704 濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

DM-6704 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-2 及び Figure 11.1.1.1-8 より作成>

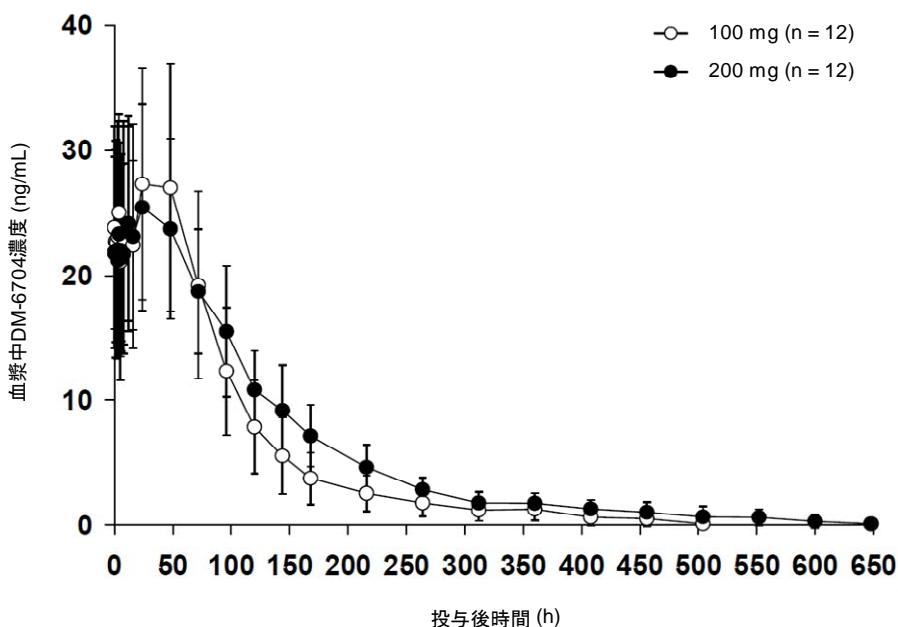


図 2.7.6.1.4-8 反復投与後の血漿中 DM-6704 濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

DM-6704 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-7 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg 投与後（投与 1 日目午前投与後及び投与 10 日目反復投与後）の血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-9 に示した。反復投与に関しては、投与終了後の推移を図 2.7.6.1.4-10 に示した。

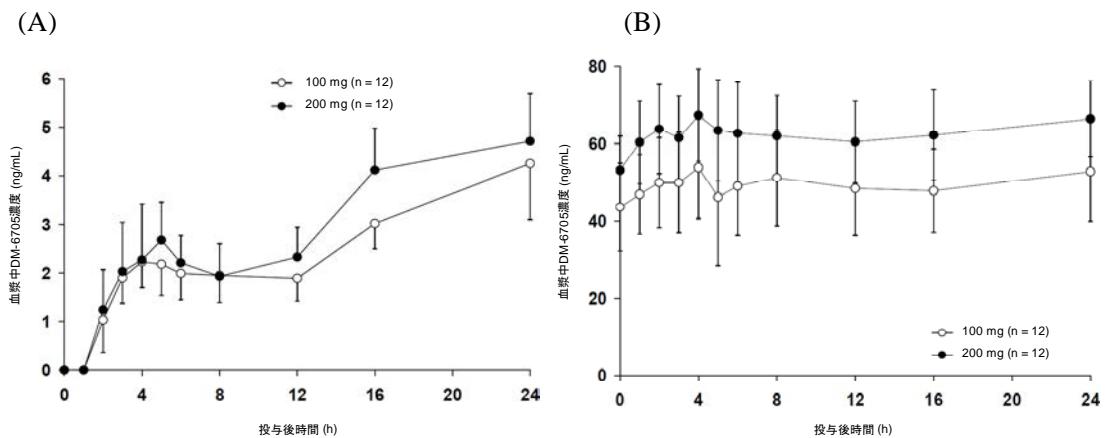


図 2.7.6.1.4-9 投与 1 日目 (A) 及び投与 10 日目 (B) の血漿中 DM-6705 濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

DM-6705 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.3 及び Figure 11.1.1.10 より作成>

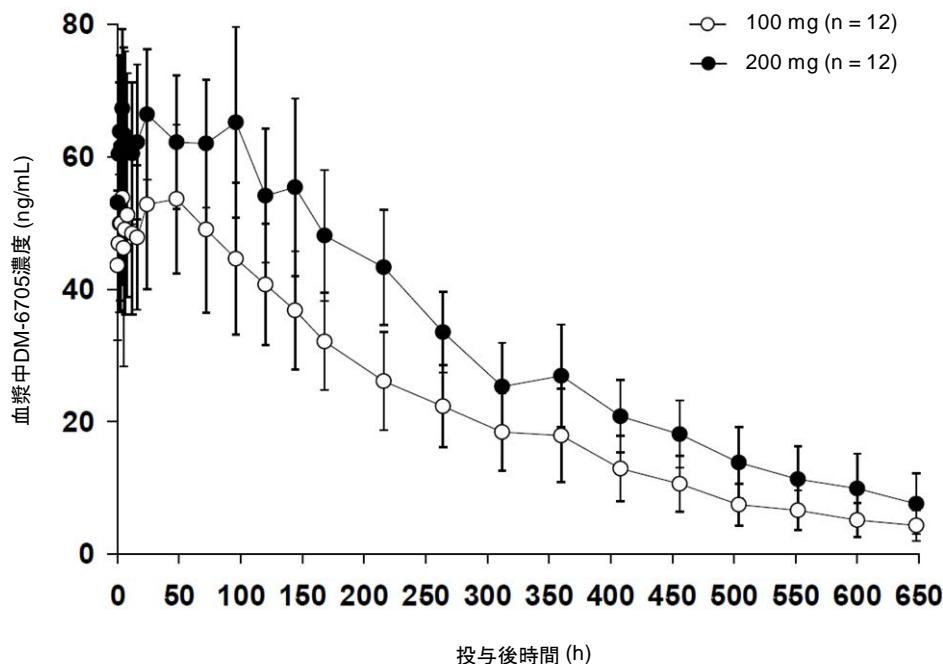


図 2.7.6.1.4-10 反復投与後の血漿中 DM-6705 濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

DM-6705 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.9 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg 投与後（投与 1 日目午前投与後及び投与 10 日目反復投与後）の血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-11 に示した。反復投与に関しては、投与終了後の推移を図 2.7.6.1.4-12 に、それぞれ示した。

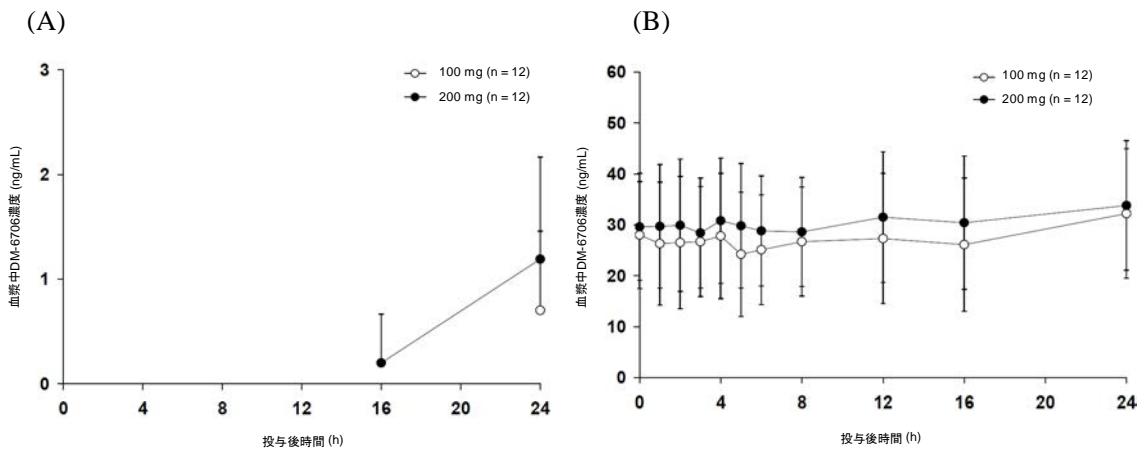


図 2.7.6.1.4-11 投与 1 日目 (A) 及び投与 10 日目 (B) の血漿中 DM-6706 濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

DM-6706 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-4 及び Figure 11.1.1.1-12 より作成>

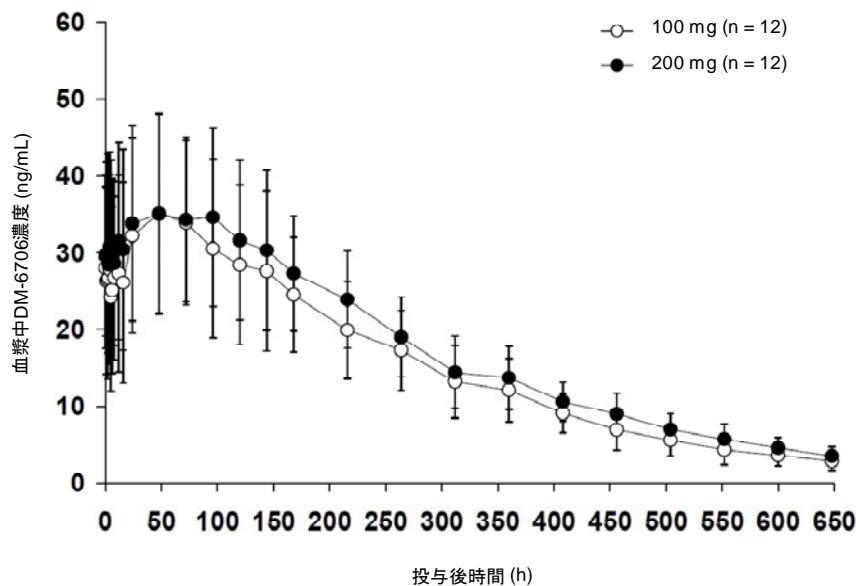


図 2.7.6.1.4-12 反復投与後の血漿中 DM-6706 濃度の推移 (平均値 \pm 標準偏差)

DM-6706 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-11 より作成>

3) その他の代謝物 (DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722)

その他の代謝物の血漿中濃度は定量下限未満であったか、定量可能であった採血時点が2時点以下であったため、単回投与時（投与1日目）の血漿中濃度-時間曲線を作成できなかった。

デラマニド1日用量200 mg及び400 mgの1日2回反復投与後（投与10日目）の血漿中DM-6717濃度の推移を図2.7.6.1.4-13及び図2.7.6.1.4-14に示した。

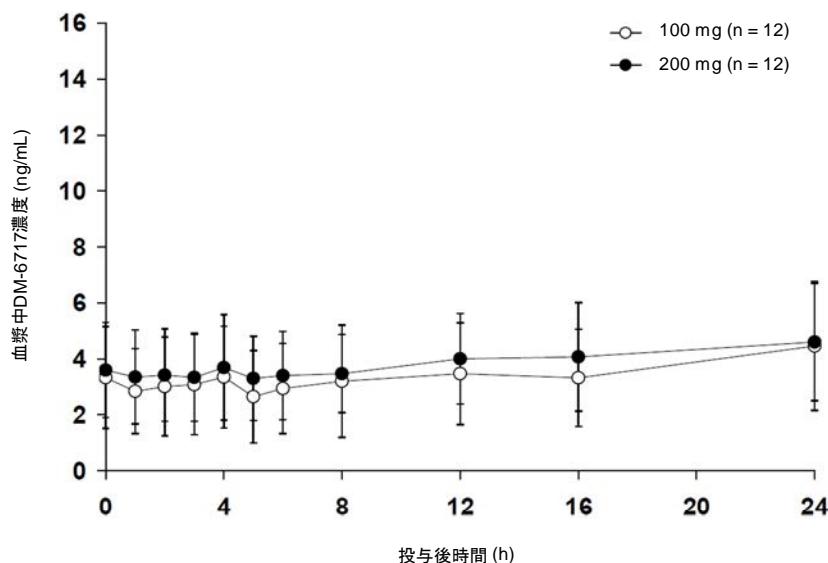


図2.7.6.1.4-13 投与10日目の血漿中DM-6717濃度の推移（平均値±標準偏差）

DM-6717の定量下限値は1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-14 より作成>

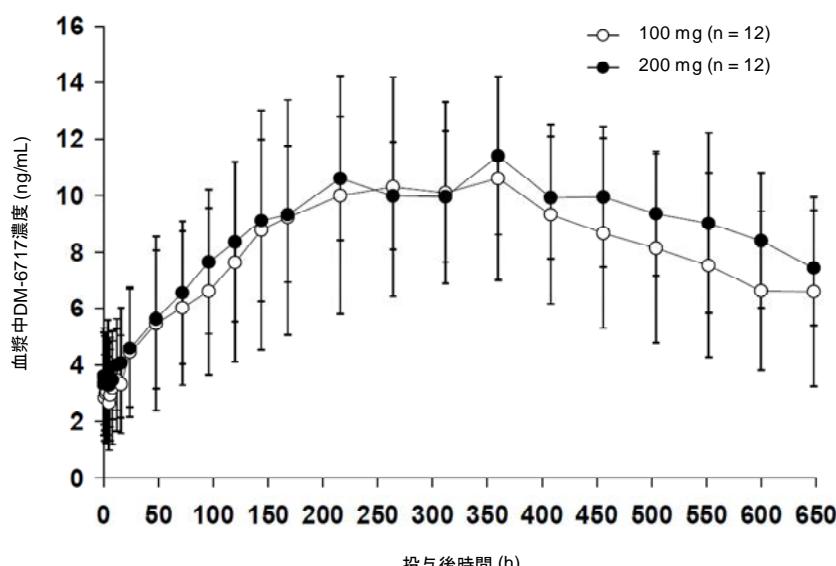


図2.7.6.1.4-14 反復投与後の血漿中DM-6717濃度の推移（平均値±標準偏差）

DM-6717の定量下限値は1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-13 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の血漿中 DM-6718 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-15 及び図 2.7.6.1.4-16 に示した。

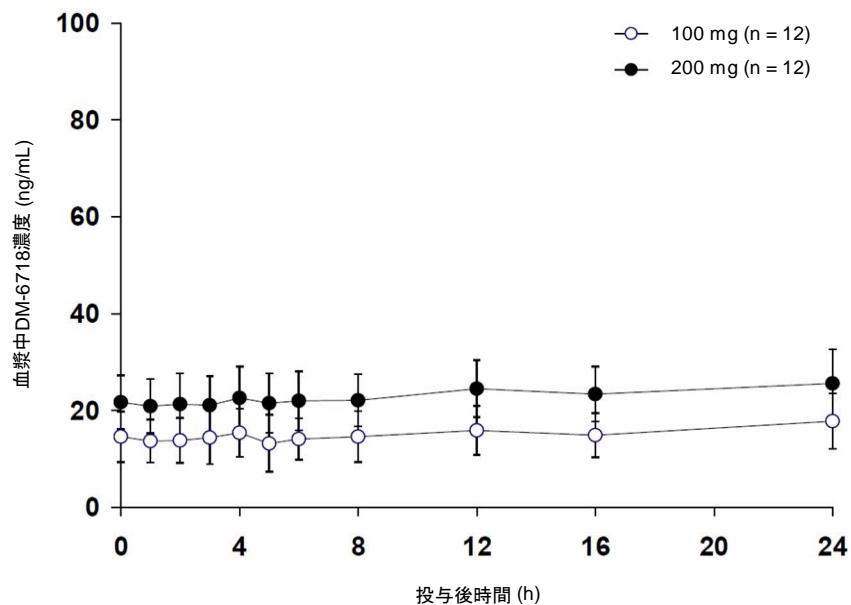


図 2.7.6.1.4-15 投与 10 日目の血漿中 DM-6718 濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）

DM-6718 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-16 より作成>

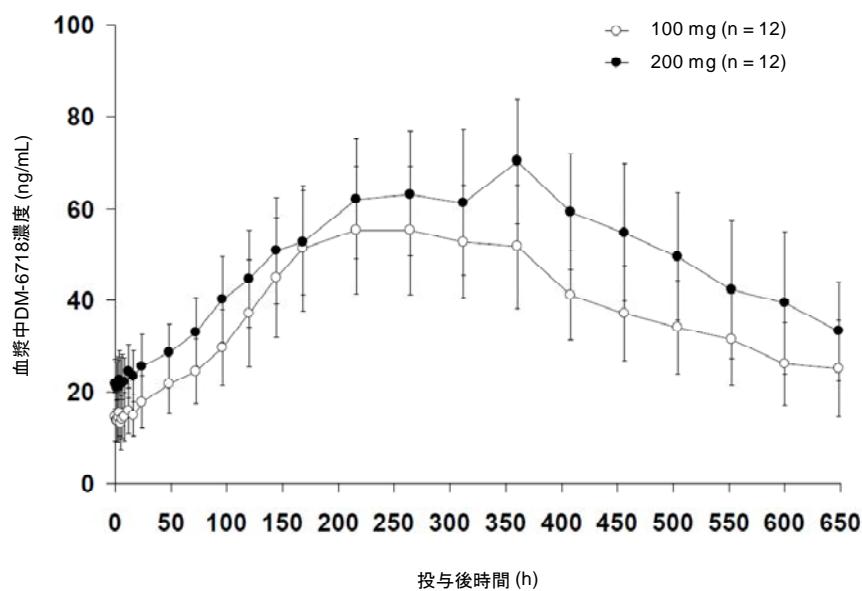


図 2.7.6.1.4-16 反復投与後の血漿中 DM-6718 濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）

DM-6718 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-15 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の血漿中 DM-6720 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-17 及び図 2.7.6.1.4-18 に示した。

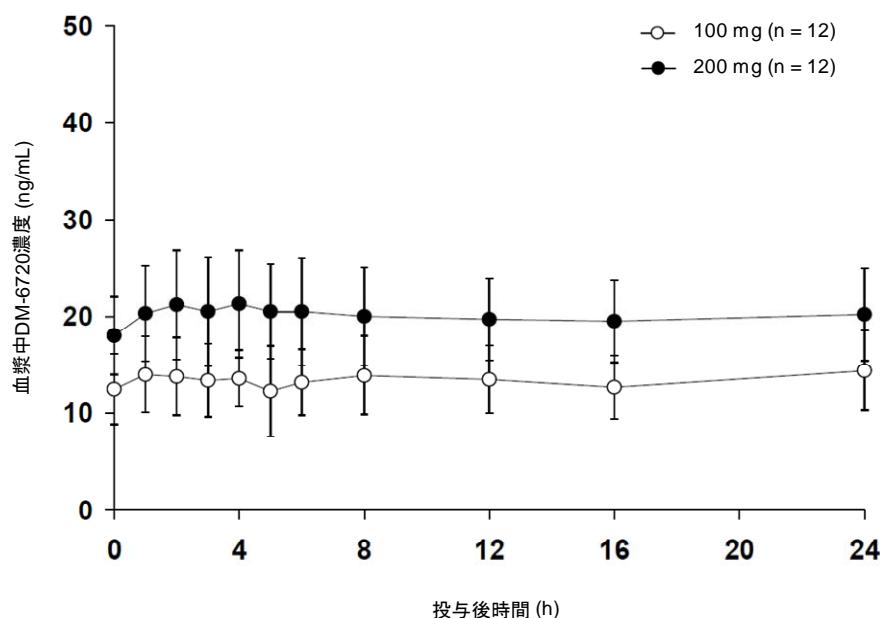


図 2.7.6.1.4-17 投与 10 日目の血漿中 DM-6720 濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）

DM-6720 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-18 より作成>

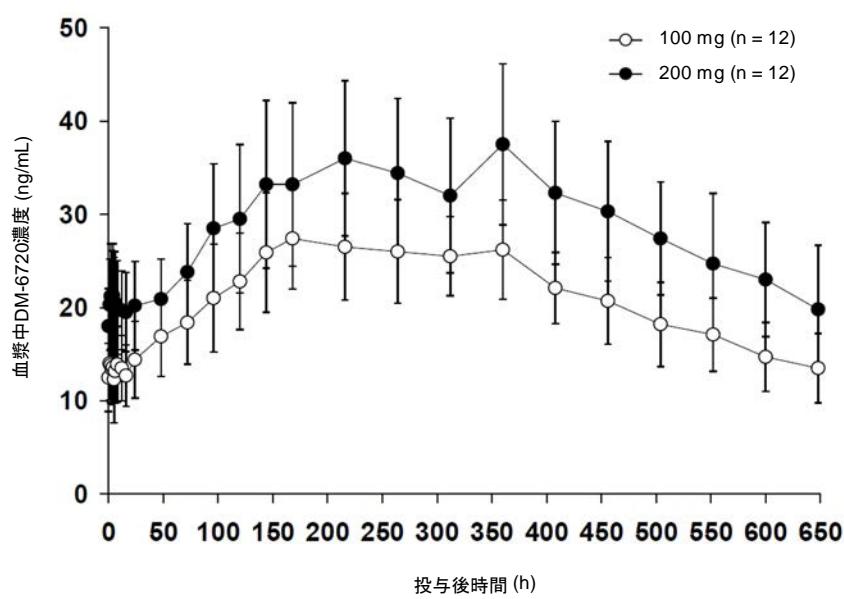


図 2.7.6.1.4-18 反復投与後の血漿中 DM-6720 濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）

DM-6720 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-17 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の血漿中 DM-6721 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-19 及び図 2.7.6.1.4-20 に示した。

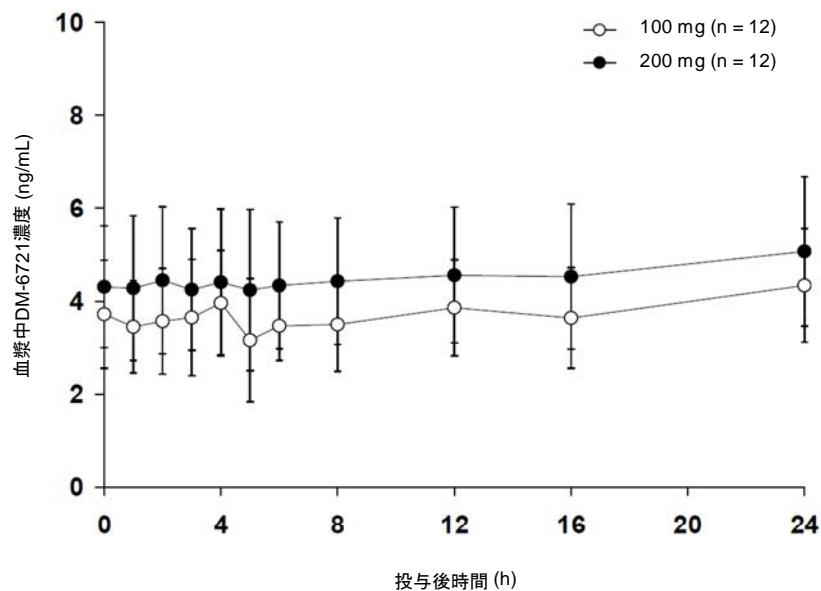


図 2.7.6.1.4-19 投与 10 日目の血漿中 DM-6721 濃度の推移（平均値 \pm 標準偏差）

DM-6721 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-20 より作成>

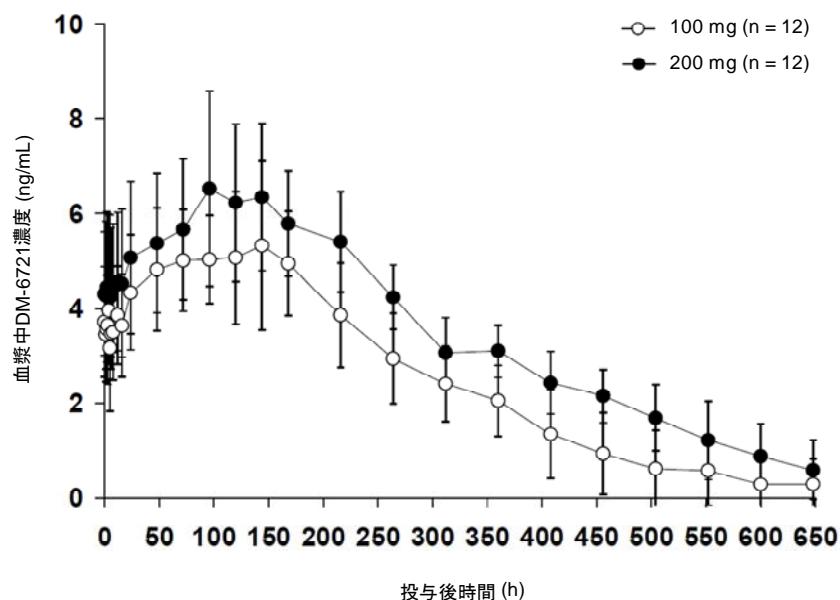


図 2.7.6.1.4-20 反復投与後の血漿中 DM-6721 濃度の推移（平均値 \pm 標準偏差）

DM-6721 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-19 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の血漿中 DM-6722 濃度の推移を図 2.7.6.1.4-21 及び図 2.7.6.1.4-22 に示した。

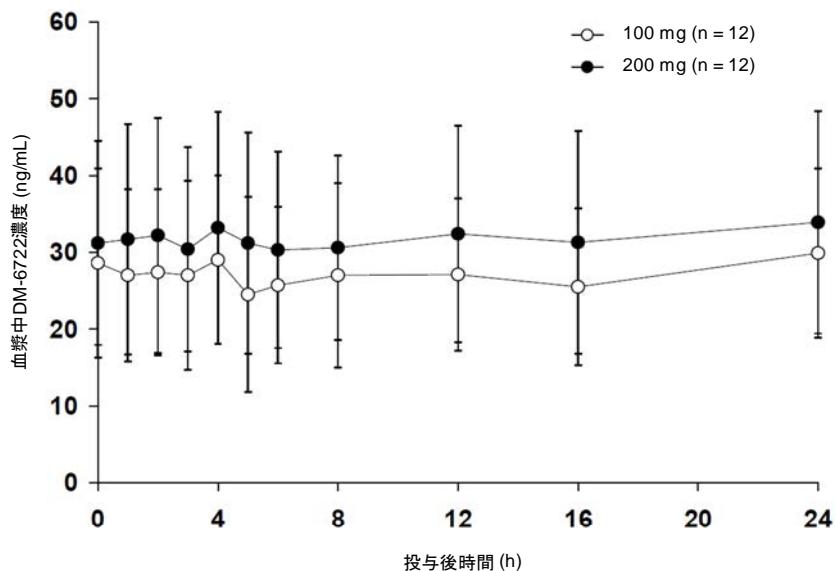


図 2.7.6.1.4-21 投与 10 日目の血漿中 DM-6722 濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）

DM-6722 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-22 より作成>

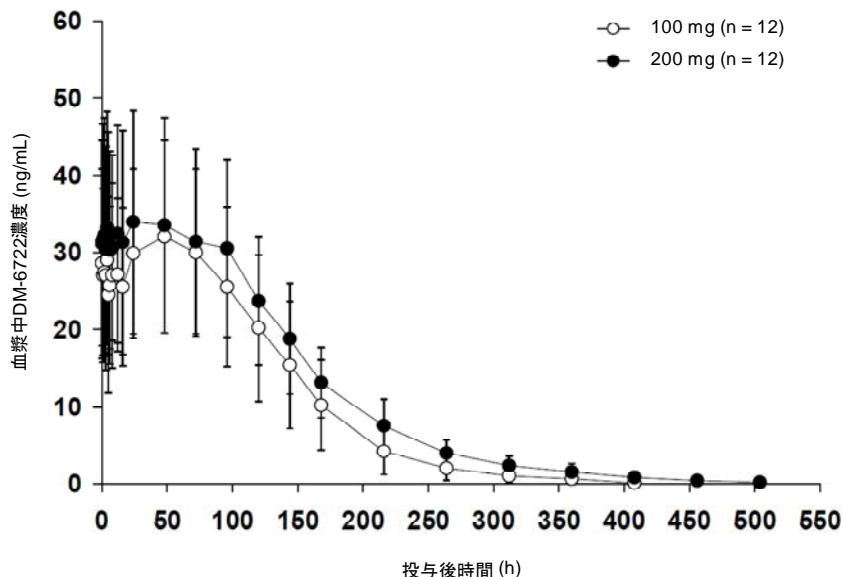


図 2.7.6.1.4-22 反復投与後の血漿中 DM-6722 濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）

DM-6722 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.1.1-04 : Figure 11.1.1.1-21 より作成>

ii) 薬物動態パラメータ

1) デラマニド

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の単回投与後（投与 1 日目、午前投与後）のデラマニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-3 に示した。また、1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-4 に示した。

反復投与の結果、デラマニドの C_{max} 、 AUC_{τ} 、 AUC_{24h} は用量増加に伴い増加したが、増加の割合は用量比以下であった。

表 2.7.6.1.4-3 単回投与後（投与 1 日目）のデラマニドの薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	238 ± 43.2	301 ± 70.4
t_{max} (h)	3.50 (2.00 ~ 6.00)	3.50 (2.00 ~ 5.00)
AUC_{12h} (ng·h/mL)	1550 ± 344	1930 ± 404
AUC_{24h} (ng·h/mL)	3470 ± 808	4350 ± 719

数値は平均値 \pm 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.1-1 より作成>

表 2.7.6.1.4-4 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）のデラマニドの薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	672 ± 139	709 ± 192
t_{max} (h)	4.00 (3.00 ~ 5.00)	4.00 (2.00 ~ 8.00)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	5180 ± 885	6220 ± 1320
AUC_{24h} (ng·h/mL)	10100 ± 1900	12200 ± 2160
$t_{1/2,z}$ (h)	37.11 ± 11.26	37.87 ± 7.22
C_{min} (ng/mL)	297 ± 108	380 ± 65.3
CL/F (mL/h/kg)	344 ± 48.4	549 ± 127

数値は平均値 \pm 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-1 より作成>

2) 主な代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706）

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の単回投与後（投与 1 日目、午前投与後）の DM-6704 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-5 に示した。また、1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-6 に示した。

表 2.7.6.1.4-5 単回投与後（投与 1 日目）の DM-6704 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	検出せず	1.09 ± 0.897
t_{max} (h)	検出せず	11.92 (0.00 ~ 11.92)
AUC_{12h} (ng·h/mL)	検出せず	2.48 ± 2.22
AUC_{24h} (ng·h/mL)	16.50 ± 7.94	28.7 ± 12.7

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

＜資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.1-2 より作成＞

表 2.7.6.1.4-6 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6704 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	27.0 ± 8.48	25.2 ± 8.78
t_{max} (h)	4.00 (0.00 ~ 11.92)	11.92 (3.00 ~ 11.93)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	277 ± 91	266 ± 94
AUC_{24h} (ng·h/mL)	569 ± 181	555 ± 196
$t_{1/2,z}$ (h)	120.93 ± 90.75 ^a	201.55 ± 30.93 ^b
C_{min} (ng/mL)	17.8 ± 8.22	19.6 ± 7.19

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 4

^b : n = 7

＜資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-2 より作成＞

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の単回投与後（投与 1 日目、午前投与後）の DM-6705 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-7 に示した。また、1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-8 に示した。

表 2.7.6.1.4-7 単回投与後（投与 1 日目）の DM-6705 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	2.37 ± 0.530	2.85 ± 0.857
t_{max} (h)	4.00 (3.00 ~ 11.92)	5.00 (3.00 ~ 11.92)
AUC_{12h} (ng·h/mL)	20.0 ± 5.15	22.1 ± 6.77
AUC_{24h} (ng·h/mL)	59.0 ± 12.2	74.0 ± 11.1 ^a

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 11

＜資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.1-3 より作成＞

表 2.7.6.1.4-8 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6705 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{\max} (ng/mL)	56.5 ± 12.4	69.0 ± 12.1
t_{\max} (h)	4.00 (2.00 ~ 11.92)	4.00 (2.00 ~ 8.00)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	592 ± 133	744 ± 128
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1190 ± 268	1500 ± 253
$t_{1/2,z}$ (h)	138.95 ± 35.28 ^a	166.29 ± 103.15 ^b
C_{\min} (ng/mL)	37.2 ± 14.7	52.6 ± 9.25

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{\max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 10

^b : n = 11

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-3 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の単回投与後（投与 1 日目、午前投与後）の DM-6706 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-9 に示した。また、1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-10 に示した。

表 2.7.6.1.4-9 単回投与後（投与 1 日目）の DM-6706 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=6)	400 mg群 (n=8)
C_{\max} (ng/mL)	検出せず	検出せず
t_{\max} (h)	検出せず	検出せず
AUC_{12h} (ng·h/mL)	検出せず	検出せず
AUC_{24h} (ng·h/mL)	5.61 ± 1.11 ^a	8.96 ± 4.89 ^b

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{\max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 6

^b : n = 8

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.1-4 より作成>

表 2.7.6.1.4-10 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6706 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	30.6 ± 9.13	33.5 ± 12.7
t_{max} (h)	4.00 (0.00 ~ 11.92)	4.50 (0.00 ~ 11.92)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	318 ± 97.3	355 ± 137
AUC_{24h} (ng·h/mL)	658 ± 197	736 ± 290
$t_{1/2,z}$ (h)	132.25 ± 33.09 ^a	157.43 ± 47.07
C_{min} (ng/mL)	20.3 ± 8.26	26.3 ± 10.5

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-4 より作成>

3) その他の代謝物 (DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722)

その他の代謝物の血漿中濃度は定量下限未満であったか、定量可能であった採血時点が 2 時点以下であったため、単回投与時（投与 1 日目）の薬物動態パラメータを算出できなかった。

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6717 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-11 に示した。

表 2.7.6.1.4-11 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6717 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{max} (ng/mL)	3.77 ± 2.00	4.16 ± 1.77
t_{max} (h)	9.96 (0 ~ 11.92)	11.92 (1.00 ~ 11.93)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	37.6 ± 20.3	42.4 ± 18.7
AUC_{24h} (ng·h/mL)	82.3 ± 43.1	93.3 ± 41.8
$t_{1/2,z}$ (h)	207.21 ± 101.32 ^a	322.03 ± 87.82 ^b
C_{min} (ng/mL)	2.23 ± 1.37	3.10 ± 1.47

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 5

^b : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-5 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6718 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-12 に示した。

表 2.7.6.1.4-12 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6718 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{\max} (ng/mL)	17.0 ± 5.48	25.2 ± 6.37
t_{\max} (h)	8.46 (0.00 ~ 11.92)	11.92 (4.00 ~ 11.93)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	174 ± 54.4	267 ± 67.8
AUC_{24h} (ng·h/mL)	367 ± 112	559 ± 139
$t_{1/2,z}$ (h)	162.69 ± 86.22 ^a	261.46 ± 57.83 ^b
C_{\min} (ng/mL)	11.1 ± 4.87	19.7 ± 5.71

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{\max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 5

^b : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-6 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6720 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-13 に示した。

表 2.7.6.1.4-13 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6720 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{\max} (ng/mL)	15.5 ± 3.76	22.2 ± 5.49
t_{\max} (h)	5.00 (1.00 ~ 11.92)	2.50 (1.00 ~ 6.00)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	162 ± 38.9	243 ± 58.1
AUC_{24h} (ng·h/mL)	322 ± 78.7	480 ± 109
$t_{1/2,z}$ (h)	265.28 ± 84.37 ^a	275.98 ± 142.86 ^b
C_{\min} (ng/mL)	10.2 ± 4.16	17.6 ± 3.95

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{\max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 10

^b : n = 6

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-7 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6721 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-14 に示した。

表 2.7.6.1.4-14 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6721 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{\max} (ng/mL)	4.25 ± 1.17	5.01 ± 1.53
t_{\max} (h)	4.00 (0.00 ~ 11.92)	7.00 (2.00 ~ 11.93)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	43.1 ± 10.8	52.7 ± 16.8
AUC_{24h} (ng·h/mL)	90.0 ± 23.2	109 ± 35.1
$t_{1/2,z}$ (h)	258.55 ± 129.50 ^a	176.84 ± 67.48 ^b
C_{\min} (ng/mL)	2.69 ± 1.12	3.70 ± 1.31

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{\max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 6

^b : n = 8

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-8 より作成>

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6722 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-15 に示した。

表 2.7.6.1.4-15 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6722 の薬物動態パラメータ

パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
C_{\max} (ng/mL)	30.9 ± 11.9	34.9 ± 14.9
t_{\max} (h)	4.00 (0.00 ~ 11.92)	7.00 (0.00 ~ 11.92)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	323 ± 125	376 ± 162
AUC_{24h} (ng·h/mL)	650 ± 248	765 ± 333
$t_{1/2,z}$ (h)	81.60 ± 51.02 ^a	84.20 ± 44.50 ^b
C_{\min} (ng/mL)	20.7 ± 10.2	28.3 ± 12.3

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{\max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 9

^b : n = 11

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.2-9 より作成>

iii) 累積率

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）のデラマニドの薬物動態パラメータの累積率を表 2.7.6.1.4-16 に示した。

デラマニドの C_{\max} , AUC_{12h} , C_{12h} の平均累積率は 2.41 ~ 4.74 倍であった。

表 2.7.6.1.4-16 デラマニドの薬物動態パラメータの累積率

代謝物	パラメータ	200 mg群 (n=12)	400 mg群 (n=12)
デラマニド	$R_{10,ac} C_{max}$	2.83 ± 0.36	2.41 ± 0.63
	$R_{10,ac} AUC_{12h}$	3.40 ± 0.44	3.30 ± 0.73
	$R_{10,ac} (C_{12h})$	4.63 ± 0.886	4.74 ± 1.07

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.3-1 を一部改変>

iv) 性差

デラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg の 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）のデラマニドの薬物動態パラメータの性差を表 2.7.6.1.4-17 に示した。また、主な代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706）の薬物動態パラメータの性差を表 2.7.6.1.4-18, 表 2.7.6.1.4-19, 表 2.7.6.1.4-20 に、それぞれ示した。

10 日間反復経口投与の結果、デラマニド及び主な代謝物の薬物動態に顕著な性差は認められなかった。したがって、性差のみに基づく用量補正は必要ないと考えられる。

表 2.7.6.1.4-17 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）のデラマニドの薬物動態パラメータの性差（平均値 \pm 標準偏差）

パラメータ	200 mg群 (n=12)		400 mg群 (n=12)	
	男性 (n=6)	女性 (n=6)	男性 (n=6)	女性 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	622 ± 117	723 ± 151	809 ± 219	609 ± 94.6
t_{max} (h)	4.00 (3.00 ~ 4.00)	4.00 (3.00 ~ 5.00)	3.50 (2.00 ~ 4.00)	4.00 (4.00 ~ 8.00)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	4900 ± 805	5470 ± 938	6610 ± 1680	5830 ± 799
AUC_{24h} (ng·h/mL)	9270 ± 1370	11000 ± 2070	12700 ± 2810	11700 ± 1310
$t_{1/2,z}$ (h)	32.32 ± 13.56	41.91 ± 6.32	31.70 ± 3.33	44.04 ± 3.50
C_{min} (ng/mL)	254 ± 132	340 ± 61.1	396 ± 67.5	364 ± 65.0
CL/F (mL/h/kg)	333 ± 47.6	355 ± 50.9	484 ± 102	614 ± 122

数値は平均値 \pm 標準偏差。ただし、 t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.4-1 より作成>

表 2.7.6.1.4-18 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6704 の薬物動態パラメータの性差

パラメータ	200 mg群 (n=12)		400 mg群 (n=12)	
	男性 (n=6)	女性 (n=6)	男性 (n=6)	女性 (n=6)
C _{max} (ng/mL)	30.4 ± 8.47	23.6 ± 7.65	27.1 ± 11.1	23.2 ± 6.08
t _{max} (h)	4.50 (0.00 ~ 11.92)	4.00 (0.00 ~ 11.92)	4.00 (4.00 ~ 11.93)	11.92 (3.00 ~ 11.92)
AUC _τ (ng·h/mL)	301 ± 93.5	252 ± 89.1	290 ± 116	243 ± 66.8
AUC _{24h} (ng·h/mL)	607 ± 188	530 ± 182	601 ± 247	509 ± 136
t _{1/2,z} (h)	83.41 ± 62.50 ^a	検出せず	209.58 ± 20.47 ^a	195.53 ± 38.99 ^b
C _{min} (ng/mL)	17.0 ± 9.52	18.6 ± 7.50	21.8 ± 8.84	17.4 ± 4.90

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 3

^b : n = 4

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.4-2 より作成>

表 2.7.6.1.4-19 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6705 の薬物動態パラメータの性差

パラメータ	200 mg群 (n=12)		400 mg群 (n=12)	
	男性 (n=6)	女性 (n=6)	男性 (n=6)	女性 (n=6)
C _{max} (ng/mL)	60.3 ± 15.3	52.6 ± 8.17	72.4 ± 10.4	65.6 ± 13.6
t _{max} (h)	4.00 (2.00 ~ 5.00)	4.00 (4.00 ~ 11.92)	3.50 (2.00 ~ 6.00)	5.50 (4.00 ~ 8.00)
AUC _τ (ng·h/mL)	618 ± 172	567 ± 89.0	778 ± 102	710 ± 150
AUC _{24h} (ng·h/mL)	1220 ± 343	1150 ± 194	1570 ± 205	1440 ± 300
t _{1/2,z} (h)	142.88 ± 31.05 ^a	135.01 ± 42.39 ^a	114.07 ± 39.76	228.95 ± 125.01 ^a
C _{min} (ng/mL)	34.3 ± 20.4	40.1 ± 5.96	55.2 ± 7.03	50.0 ± 11.1

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、t_{max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : n = 5

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.4-3 より作成>

表 2.7.6.1.4-20 デラマニド 1 日 2 回反復投与後（投与 10 日目）の DM-6706 の薬物動態パラメータの性差

パラメータ	200 mg群 (n=12)		400 mg群 (n=12)	
	男性 (n=6)	女性 (n=6)	男性 (n=6)	女性 (n=6)
C_{\max} (ng/mL)	32.5 ± 10.1	28.6 ± 8.45	36.6 ± 15.7	30.4 ± 9.25
t_{\max} (h)	6.50 (3.00 ~ 11.92)	3.50 (0.00 ~ 11.92)	3.00 (0.00 ~ 11.92)	11.92 (1.00 ~ 11.92)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	337 ± 106	299 ± 93.2	391 ± 167	320 ± 103
AUC_{24h} (ng·h/mL)	686 ± 217	629 ± 191	809 ± 360	664 ± 207
$t_{1/2,z}$ (h)	計算不可 ^a	142.31 ± 28.54 ^b	143.66 ± 56.45	171.20 ± 35.12
C_{\min} (ng/mL)	18.2 ± 9.86	22.4 ± 6.52	29.6 ± 12.8	23.0 ± 7.21

数値は平均値 ± 標準偏差。ただし、 t_{\max} は中央値（最小 ~ 最大）

^a : 3 例未満のため、計算不可

^b : n = 4

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 11.1.3.4-4 より作成>

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

各群 12 例がデラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg を 10 日間 1 日 2 回反復経口投与した。

ii) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.1.4-21 に示した。

有害事象は、32 例中 9 例 (28.1%) に発現した。

200 mg 群及び 400 mg 群の有害事象は、それぞれ 12 例中 5 例 (41.7%) 及び 12 例中 3 例 (25.0%) に見られ、プラセボ群では 8 例中 1 例 (12.5%) に発現した。よく見られた有害事象は発疹、頭痛、浮動性めまい等、いずれもデラマニド群全体でそれぞれ 3 例に発現した。

表 2.7.6.1.4-21 有害事象及び副作用

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象			副作用		
	プラセボ群 標準食 (n = 8)	200 mg群 標準食 (n = 12)	400 mg群 標準食 (n = 12)	プラセボ群 標準食 (n = 8)	200 mg群 標準食 (n = 12)	400 mg群 標準食 (n = 12)
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象 ^a	1	12.5	5	41.7	3	25.0
胃腸障害 ^b	1	12.5	2	16.7		
腹痛	1	12.5			1	12.5
口内乾燥			1	8.3		
嘔吐 ^c			1	8.3		
臨床検査 ^b				2	16.7	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加				2	16.7	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1	8.3	
神経系障害 ^b			3	25.0	2	16.7
浮動性めまい			2	16.7	1	8.3
頭痛			2	16.7	2	16.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害 ^b	1	12.5				
鼻出血	1	12.5				
皮膚および皮下組織障害 ^b			3	25.0	3	25.0
発疹			3	25.0	3	25.0

MedDRA/J V10.1

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も1症例として数えた。

^b 複数の有害事象が見られた場合も1症例として数えた。

^c 表 12.2-1 では Nausea (悪心) となっているが、表 12.2-2 の vomiting (嘔吐) から作成した。

治験薬との関連性を「関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」の4分類で判定した。「関連あり」、「関連があるかもしれない」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.1.1-04 : Table 12.2-1 及び Table 12.2-2 より作成>

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.1.4-21 に示した。

有害事象のうち、治験薬との関連性が否定された事象は、プラセボ群で認められた鼻出血1例のみであり、その他はすべて副作用と判断された。

iv) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

本治験で投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象はなかった。

vii) 臨床検査, 副腎機能検査

治験期間を通しての臨床検査値

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかつた。

個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に問題となる可能性のある異常は認められなかつた。

viii) バイタルサイン

臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかつた。

ix) 心電図検査

臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかつた。

(f) 結論

健康成人にデラマニド 1 日用量 200 mg 及び 400 mg を 10 日間 1 日 2 回反復経口投与したところ, デラマニドの C_{max} , AUC_{t} , AUC_{24h} は用量増加に伴い増加したが, 増加の割合は用量比以下であった。

10 日間反復経口投与の結果, 血漿中デラマニド濃度は, ほとんどの被験者で投与 8 日目までに定常状態に達した。また, C_{max} , AUC_{12h} , C_{12h} の平均累積率は 2.41~4.74 倍であった。

10 日間反復経口投与の結果, 多くの代謝物では, 血漿中濃度が定常状態に達せず, 投与 8~10 日目でも増加していた。10 日間反復経口投与の結果, デラマニド及び主な代謝物の薬物動態に顕著な性差は認められなかつた。

有害事象の発現率は, プラセボ群 (12.5%) に比べデラマニド群 (33.3%) で高かつたが, 発現した有害事象はいずれも軽度で, 投与中止に至った有害事象は認められなかつた。この結果より, デラマニドは中国人健康成人で安全性に問題はなかつた。

2.7.6.2 臨床薬物動態試験

2.7.6.2.1 単回投与試験（日本）（242-■-001 試験、添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】

（1）試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性を対象にデラマニド 50, 100, 200, 400 mg を絶食下単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討し、更に 200 及び 400 mg 単回投与した際の食事の影響も検討する。
試験デザイン	単回投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	日本人健康成人男性
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 年齢：20 歳以上、40 歳未満（同意取得時点） 2) 性別：男 3) 人種：日本人 4) $BMI = \frac{\text{体重 (kg)}}{\text{身長 (m)}^2}$ が 17.6 以上 26.4 未満の者 5) 治療を必要とした腎・肝・心血管系・内分泌系及び代謝性疾患の既往歴がない者 6) スクリーニング検査の結果、以下の基準を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> • 臨床検査値（AST, ALT, GGT, クレアチニン）が治験実施医療機関の基準値内、他の項目については、基準値に基づき、治験責任医師等が健康と判断する者 • 座位の血圧・脈拍数が治験実施医療機関の基準値内 • 心電図検査において AV ブロックがなく、QTc, QRS 幅が治験実施医療機関の基準値内
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 既存の薬剤に対して過敏症の既往歴又はその疑いがある者 2) デラマニド錠の成分（治験薬概要参照）に対して過敏症の既往歴のある者 3) 治験薬投与前 4 カ月以内に他の治験薬を使用した者 4) 治験薬投与前 1 カ月以内に 200 mL, 3 カ月以内に 400 mL 又は 1 年以内に 1200 mL を超える献血等をした者 5) 喫煙者又は禁煙後 3 カ月未満の者 6) 治験薬投与前 2 週間以内にセント・ジョーンズ・ワートを含む製品、投与前 1 週間以内にグレープフルーツ及びその加工品を摂取した者 7) 治験薬投与前 2 週間以内に治験薬以外の薬剤を使用した者 8) 治験期間中に他院を受診する予定がある者 9) アルコール依存者、薬物依存者又は乱用歴のある者 10) その他、治験責任医師等が安全の確保が困難と判断した者

項目	内容																																										
使用薬剤、ロット番号	<p>被験薬 デラマニド 50 mg 錠, ロット番号 : [REDACTED]</p> <p>対照薬 デラマニド 50 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠, ロット番号 : [REDACTED]</p>																																										
用量及び投与方法	<p>下表の 7 ステップを設け, 各ステップで 8 例 (実薬 6 例/プラセボ 2 例) に二重盲検下で単回経口投与した。</p> <p>各ステップにおいて絶食下, 標準食又は高脂肪食後に, デラマニド 50 mg 錠又はプラセボ錠を 1~8 錠, 水 (約 200 mL) と共に単回経口投与した。</p> <p>食後投与の 24 例については, 投与時期は朝食 (標準食又は高脂肪食) 後 30 分とした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ステップ</th> <th rowspan="2">用法 (食事の種類)</th> <th colspan="2">OPC-67683</th> <th rowspan="2">プラセボ 被験者数</th> </tr> <tr> <th>用量</th> <th>被験者数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>絶食</td> <td>50 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>絶食</td> <td>100 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>絶食</td> <td>200 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>食後 (標準食)</td> <td>200 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>絶食</td> <td>400 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>食後 (標準食)</td> <td>400 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>食後 (高脂肪食)</td> <td>400 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	ステップ	用法 (食事の種類)	OPC-67683		プラセボ 被験者数	用量	被験者数	1	絶食	50 mg	6	2	2	絶食	100 mg	6	2	3	絶食	200 mg	6	2	4	食後 (標準食)	200 mg	6	2	5	絶食	400 mg	6	2	6	食後 (標準食)	400 mg	6	2	7	食後 (高脂肪食)	400 mg	6	2
ステップ	用法 (食事の種類)			OPC-67683			プラセボ 被験者数																																				
		用量	被験者数																																								
1	絶食	50 mg	6	2																																							
2	絶食	100 mg	6	2																																							
3	絶食	200 mg	6	2																																							
4	食後 (標準食)	200 mg	6	2																																							
5	絶食	400 mg	6	2																																							
6	食後 (標準食)	400 mg	6	2																																							
7	食後 (高脂肪食)	400 mg	6	2																																							
	<p>OPC-67683 = デラマニドを投与した群 (以下, デラマニド群)</p> <p>プラセボ = プラセボを投与した群 (以下, プラセボ群)</p>																																										
投与期間	単回投与																																										
目標被験者数	各ステップ 8 例 (実薬 6 例/プラセボ 2 例), 合計 56 例																																										
目標被験者数の設定根拠	臨床薬理試験として, 安全性を確保し, かつ薬物動態の解析を可能とするために, 必要最小限の被験者数として各ステップ 8 例 (実薬 6 例/プラセボ 2 例) と設定した。統計手法による算出は行っていない。																																										
評価項目	<p>薬物動態 デラマニド及び代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706) の血漿中及び尿中濃度, 血漿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ, 血漿中デラマニドの薬物動態の線形性, 尿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ, 血漿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータに与える食事の影響</p> <p>安全性 有害事象, 臨床検査, 副腎機能検査, 体重, バイタルサイン, 心電図検査</p>																																										
解析方法	<p>薬物動態</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血漿中デラマニド及び代謝物濃度 ステップごとに各時点での記述統計量を求めた。 2) 血漿中デラマニド及び代謝物の各種薬物動態パラメータ 																																										

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	<p>ステップごとに薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。</p> <p>3) デラマニドの血漿中薬物動態の線形性</p> <p>ステップ 1, 2, 3, 5 におけるデラマニドの用量に対する C_{max} 及び AUC_{∞}について、対数変換後に回帰式 (PK parameter values = $\alpha * Dose^{\beta}$) を用いて解析し、その傾き (β) の推定値と 95% 信頼区間を求めた。また、ステップ 1, 2, 3, 5 におけるデラマニドの用量に対する C_{max}, AUC_{∞}, C_{max}/D, AUC_{∞}/D, CL/F, V_z/Fについて、散布図並びに平均値 \pm 標準偏差及び中央値の関係図を作成し、統計的な判断のみでなく、視覚的にも評価した。</p> <p>4) 食事の影響</p> <p>ステップ 3 に対する 4, ステップ 5 に対する 6, 7, 並びにステップ 6 に対する 7 のデラマニド及び代謝物の C_{max}, AUC_{∞}, AUC_t の幾何平均比及びその 90% 信頼区間を求めた。</p> <p>5) 尿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ</p> <p>ステップごとに薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。</p>
治験実施医療機関	日本 1 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.1-1 及び表 2.7.6.2.1-2 に示した。

表 2.7.6.2.1-1 スクリーニング検査から各ステップ 2 日目までの観察・検査実施スケジュール

スクリーニング	時期	各ステップ												
		入所日	観察日	投与日										
検査項目	日目	-21 ～-4	-2	-1	1									
					～0	0	1	2	3	4	5	6	8	12
被験者背景, 身長, BMI		●												
血清学的検査, 薬物検査		●												
治験薬投与					●									
安全性測定項目														
臨床検査 (採血・採尿)		●		●										●
副腎機能検査 (採血)		●			●									●
体重, 体温		●		●	●									●
血圧, 脈拍数		●		●	●		●	●	●			●	●	●
心電図検査		●			#3		●	●	●	●	●	●	●	●
身体的徵候及び症状		●		●	●		●	●	●		●	●	●	●
有害事象						←	→							
血漿中薬物濃度 (採血)					●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿中薬物濃度 (蓄尿) ^{#1}					●									
食事 ^{#2}			夕	3食	(朝)						昼		夕	3食

● : 実施項目

#1 : 投与日はコントロール尿採取後, 投与後 0~4, 4~8, 8~12, 12~24 時間, 2 日目は引き続き 24 時間蓄尿させる。

#2 : 投与日の朝食 (ステップ 4, 6, 7 のみ) 及び昼食は採血・検査後, 夕食は投与後 8~12 時間に取らせる。2 日目の朝食は採血・検査後とし, 昼夕食については治験実施医療機関の可能な時間に取らせる。

#3 : 投与日と同様の時期 (投与予定期刻の 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間後) に実施する。

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 5.5-1>

表 2.7.6.2.1-2 各ステップ（3～22日目）における観察・検査実施スケジュール

＼時期							退 所 日							終 了 時 検 査
＼日目		3	4	5	6	7		8	10	12	14	16	18	20
検査項目＼投与後時間	48	72	96	120	144	168	216	264	312	360	408	456	504	
安全性測定項目														
臨床検査（採血・採尿）	▲	▲					●							●
副腎機能検査（採血）							●							●
体重、体温							●							●
血圧、脈拍数	●	●	●	●	●	●	●							●
心電図検査	●	●	●	●	●	●	●							●
身体的徵候及び症状	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象	◀													▶
血漿中薬物濃度（採血）	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿中薬物濃度（蓄尿） ^{#1}	◀◀	◀◀	◀◀	◀◀	◀◀	▶								
食事 ^{#2}	3食	3食	3食	3食	3食	朝								絶

●：実施項目、▲：血液凝固能検査のみ実施する。

#1：各日に24時間蓄尿させる。

#2：退所日の朝食まで治験実施医療機関にて用意する。朝食は採血・検査後とし、昼夕食については治験実施医療機関の可能な時間に取らせる。退所後は特に規定しないが、終了時検査日は朝食抜きで来所させる。

＜資料番号 5.3.3.1-01：図 5.5-2＞

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

本治験では、各ステップの実施予定に合わせて、治験参加志願者から文書同意を取得してスクリーニング検査を実施した。文書同意が得られた延べ 155 例についてスクリーニング検査を実施し、各ステップ 10~11 例、計 76 例が入所した。このうち、予備又は不適格等の 20 例を除き、治験薬が投与された被験者の内訳は、プラセボが各ステップ 2 例の計 14 例、デラマニドが各ステップ 6 例の計 42 例であった。

治験薬投与後に治験を中止した例はなく、全例が治験薬投与 22 日目の終了後検査まで完了した。

(b) 解析したデータセット

治験薬を投与した 56 例全例を安全性解析対象とし、このうちデラマニド群 42 例を薬物動態解析対象とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

絶食投与では、プラセボ群絶食投与 8 例の年齢は 24.3 歳(平均値、以下同様)、身長は 172.6 cm、体重は 61.4 kg、BMI は 20.6 であった。デラマニド群 50, 100, 200, 400 mg 絶食投与の各 6 例の年齢は 25.2, 23.8, 25.3, 28.5 歳、身長は 168.8, 174.7, 173.0, 166.3 cm、体重は 66.5, 62.5, 68.2, 56.7 kg、BMI は 23.3, 20.4, 22.8, 20.6 であった。400 mg 群絶食投与は、他群に比べ体重が約 6~12 kg 軽く、50 及び 200 mg 群では BMI が他群に比べやや大きかった。

食後投与では、プラセボ群標準食後投与 4 例及び高脂肪食後投与 2 例の年齢は 25.3, 22.5 歳、身長は 172.5, 174.0 cm、体重は 59.3, 71.1 kg、BMI は 20.0, 23.5 であった。

デラマニド群 200 mg 標準食後投与、400 mg 標準食後投与及び 400 mg 高脂肪食後投与の各 6 例の年齢は 24.5, 27.2, 29.7 歳、身長は 170.2, 169.5, 173.5 cm、体重は 63.4, 62.3, 65.8 kg、BMI は 21.9, 21.7, 21.8 であった。食後投与群間では体格に大きな差は認められなかった。

(d) 薬物動態

i) 絶食投与時の血漿中薬物動態

1) デラマニド

デラマニド (50, 100, 200, 400 mg) を絶食投与した際の血漿中デラマニド濃度の推移を図 2.7.6.2.1-1 に示した。

デラマニドは絶食投与で速やかに吸収され、血漿中デラマニド濃度は、投与後 3~4 時間でピークに達した後、最も高い血漿中濃度の得られた 400 mg 群でも、10 日目(投与後 216 時間)に全例で定量下限未満 (< 1.000 ng/mL、3 代謝物にも共通、以下同様) となった。

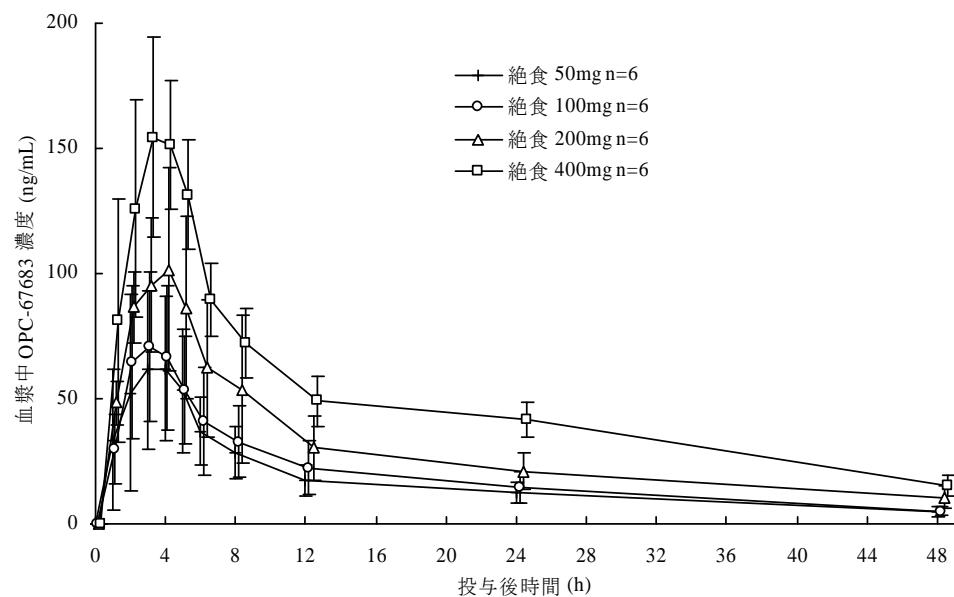


図 2.7.6.2.1-1 デラマニド絶食投与時の血漿中デラマニド濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差, OPC-67683 = デラマニド

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-1>

デラマニド絶食投与時の血漿中デラマニド薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-3 に示した。

デラマニド (50, 100, 200, 400 mg) 絶食投与時のデラマニドの C_{max} 及び AUC_{∞} は、いずれも 50 mg 群と 100 mg 群の間でほとんど差がなかったが、100, 200, 400 mg 群では用量増加に伴い増加した。

表 2.7.6.2.1-3 デラマニド絶食投与時の血漿中デラマニド薬物動態パラメータ

用量 用法	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
50 mg 絶食	70.322 ± 32.074 (6)	947.20 ± 418.31 (6)	991.25 ± 428.29 (6)	3.00 2.0-5.0 (6)	21.42 ± 3.17 (6)
100 mg 絶食	72.263 ± 30.179 (6)	1056.1 ± 419.42 (6)	1101.9 ± 431.20 (6)	3.00 2.0-4.0 (6)	18.53 ± 6.46 (6)
200 mg 絶食	109.72 ± 34.381 (6)	1808.5 ± 747.54 (6)	1871.8 ± 768.81 (6)	3.50 2.0-4.0 (6)	27.68 ± 7.61 (6)
400 mg 絶食	165.07 ± 36.674 (6)	2773.7 ± 365.29 (6)	2820.0 ± 366.88 (6)	3.50 2.0-4.0 (6)	20.88 ± 5.54 (6)
用量 用法	MRT _∞ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	V _z /F (L)	V _z /F/BW (L/kg)
50 mg 絶食	24.62 ± 2.82 (6)	57.687 ± 21.925 (6)	0.91127 ± 0.47753 (6)	1710.8 ± 477.91 (6)	26.775 ± 11.481 (6)
100 mg 絶食	23.10 ± 5.99 (6)	101.69 ± 35.338 (6)	1.6591 ± 0.61005 (6)	2700.2 ± 1134.2 (6)	42.663 ± 15.383 (6)
200 mg 絶食	31.73 ± 6.70 (6)	120.16 ± 40.142 (6)	1.7799 ± 0.58508 (6)	4717.3 ± 1892.9 (6)	68.830 ± 24.080 (6)
400 mg 絶食	26.43 ± 6.56 (6)	143.85 ± 18.534 (6)	2.5667 ± 0.37390 (6)	4350.0 ± 1317.1 (6)	76.798 ± 20.622 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数) , t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-1 >

デラマニド (50, 100, 200, 400 mg) 絶食投与時のデラマニドの C_{max} 及び AUC_∞について、
対数変換後に回帰式を用いて解析し、その傾き (β) の推定値と 95% 信頼区間を求めて表
2.7.6.2.1-4 に示した。

C_{max} 及び AUC_∞共に、 β は 1 を含まず線形性は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-4 デラマニド絶食投与時のデラマニド体内動態の線形性

	AUC _∞	C _{max}
回帰直線 ^{#1)} の切片 (α)	4.544	2.221
傾き (β)	0.556	0.466
傾き (β) の95% 信頼区間(上限)	0.741	0.668
(下限)	0.370	0.264

#1) $\log(Y_{ij}) = \alpha + \beta \cdot \log(X_i) + \varepsilon_{ij}$ X_i : i番目の用量 (i=1,2,3,5)Y_{ij} : 用量X_iのj番目の被験者のパラメータ (j=1,2,3,4,5,6)ε_{ij} : 個体誤差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-2 >

2) DM-6704

デラマニド (50, 100, 200, 400 mg) を絶食投与した際の血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-2 に示した。

絶食投与では 50 mg 群の 2 例, 100 及び 200 mg 群の各 1 例で, すべての採血時点で血漿中 DM-6704 濃度が定量下限未満であった。

血漿中 DM-6704 濃度は, 投与後 8 時間以降に検出され, 投与後 48 時間でピークに達した後, 8 日目 (投与後 168 時間) に全例で定量下限未満となった。

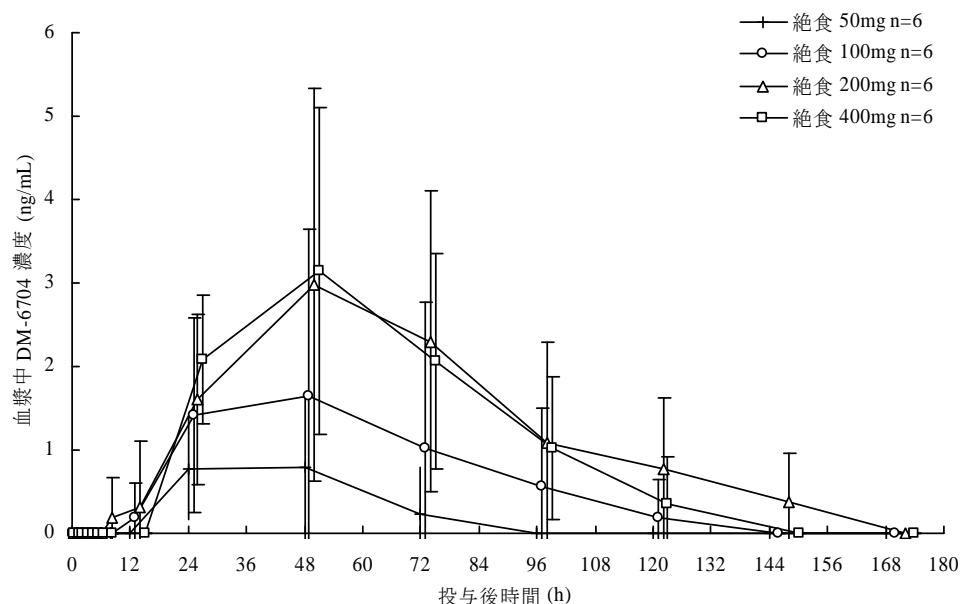


図 2.7.6.2.1-2 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6704 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-2>

デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-5 に示した。

表 2.7.6.2.1-5 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータ

用量 用法	C_{\max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{\max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
50 mg 絶食	0.98250 \pm 0.80075 (6 ^{#2})	27.585 \pm 31.121 (6 ^{#2})	- \pm - (0)	48.00 24.0-48.0 (4)	- \pm - (0)
100 mg 絶食	2.2750 \pm 1.7315 (6 ^{#1})	95.415 \pm 126.32 (6 ^{#1})	381.40 \pm - (1)	24.00 24.0-48.0 (5)	25.30 \pm - (1)
200 mg 絶食	2.9843 \pm 2.3551 (6 ^{#1})	199.76 \pm 170.26 (6 ^{#1})	461.80 \pm 42.316 (3)	48.00 48.0-48.0 (5)	63.40 \pm 51.61 (3)
400 mg 絶食	3.3555 \pm 1.5908 (6)	181.82 \pm 118.29 (6)	344.10 \pm - (2)	48.00 24.0-48.0 (6)	29.55 \pm - (2)

平均値 \pm 標準偏差 (例数), # : 値が 0 の例数, - : 計算不可, t_{\max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-3>

3) DM-6705

デラマニド (50, 100, 200, 400 mg) を絶食投与した際の血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-3 に示した。

絶食投与では 50 及び 100 mg 群の各 4 例, 200 mg 群の 2 例で, すべての採血時点で血漿中 DM-6705 濃度が定量下限未満であった。

血漿中 DM-6705 濃度は, 投与後 1 時間以降に検出され, 複数のピークを示した後, 14 日目 (投与後 312 時間) に全例で定量下限未満となった。

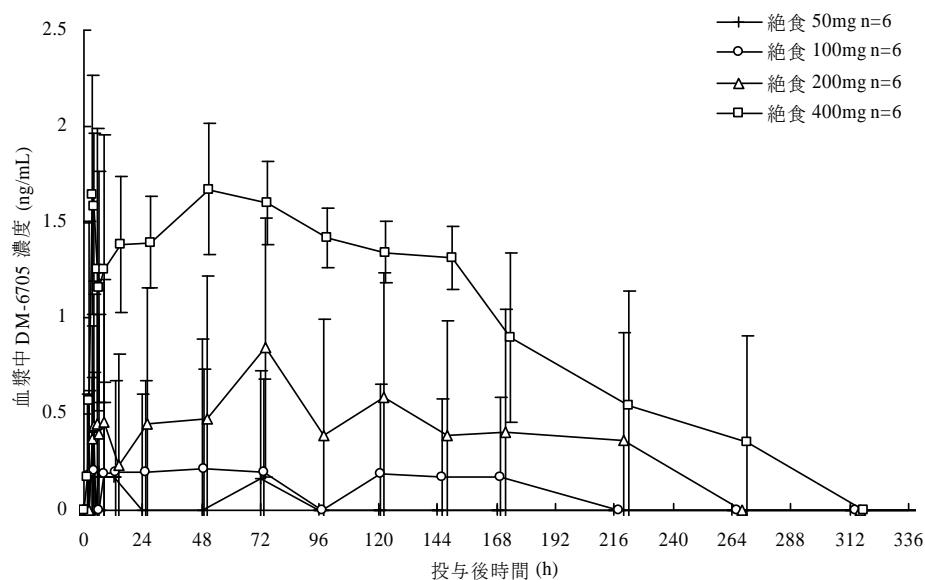


図 2.7.6.2.1-3 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6705 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-3>

デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-6 に示した。

表 2.7.6.2.1-6 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータ

用量 用法	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
50 mg 絶食	0.40833 \pm 0.63947 (6 ^{#4})	4.7298 \pm 11.324 (6 ^{#4})	1586.0 \pm - (1)	- (1) 4.0-4.0 (2)	1069.40 \pm - (1)
100 mg 絶食	0.39400 \pm 0.61346 (6 ^{#4})	26.707 \pm 65.153 (6 ^{#4})	766.50 \pm - (1)	- 2.0-48.0 (2)	409.90 \pm - (1)
200 mg 絶食	0.90183 \pm 0.73274 (6 ^{#2})	97.212 \pm 130.96 (6 ^{#2})	1280.8 \pm - (2)	72.00 8.0-72.0 (4)	653.05 \pm - (2)
400 mg 絶食	1.9508 \pm 0.38804 (6)	275.25 \pm 78.619 (6)	2132.4 \pm 3691.3 (6)	26.00 3.0-48.0 (6)	1158.92 \pm 2261.04 (6)

平均値 \pm 標準偏差 (例数), # : 値が 0 の例数, - : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-4>

4) DM-6706

デラマニド (50, 100, 200, 400 mg) を絶食投与した際の血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-4 に示した。

絶食投与では 50 mg 群の 5 例, 100 mg 群の 4 例, 200 及び 400 mg 群の各 1 例で, すべての採血時点で血漿中 DM-6706 濃度が定量下限未満であった。

血漿中 DM-6706 濃度は, 投与後 24 時間以降に検出され, 投与後 48~96 時間でピークに達した後, 16 日目 (投与後 360 時間) に全例で定量下限未満となった。

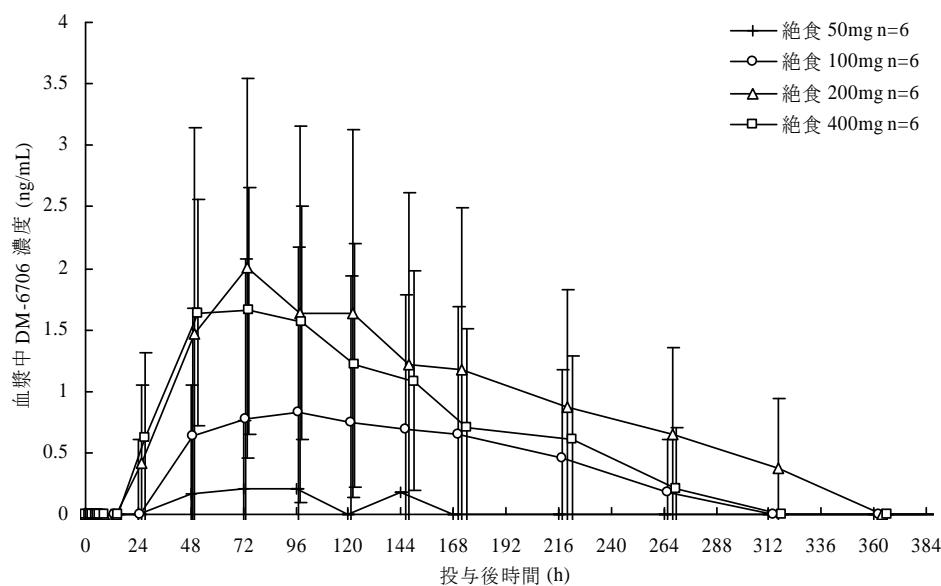


図 2.7.6.2.1-4 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6706 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-4>

デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6706 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-7 に示した。

表 2.7.6.2.1-7 デラマニド絶食投与時の血漿中 DM-6706 薬物動態パラメータ

用量 用法	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
50 mg 絶食	0.20650 \pm 0.50582 (6 ^{#5})	15.887 \pm 38.914 (6 ^{#5})	- \pm (0)	- (1)	- (0)
100 mg 絶食	0.84017 \pm 1.3639 (6 ^{#4})	132.75 \pm 220.50 (6 ^{#4})	544.55 \pm (2)	- 96.0-120.0 (2)	96.05 \pm (2)
200 mg 絶食	2.0463 \pm 1.5300 (6 ^{#1})	312.97 \pm 329.07 (6 ^{#1})	802.27 \pm 124.85 (3)	72.00 48.0-120.0 (5)	125.90 \pm 20.35 (3)
400 mg 絶食	1.7190 \pm 1.0189 (6 ^{#1})	229.09 \pm 179.91 (6 ^{#1})	582.30 \pm 168.29 (4)	72.00 48.0-72.0 (5)	154.05 \pm 22.94 (4)

平均値 \pm 標準偏差 (例数), # : 値が 0 の例数, - : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-5>

ii) 食事の影響

1) デラマニド

デラマニド (200 mg) を絶食投与及び標準食後投与した際の血漿中デラマニド濃度の推移を図 2.7.6.2.1-5 に示した。

200 mg 標準食後投与における血漿中デラマニド濃度は、投与後 4~5 時間でピークに達した後、8 日目 (投与後 168 時間) に全例で定量下限未満となった。

絶食投与に比べ標準食後投与で血漿中デラマニド濃度が上昇した。

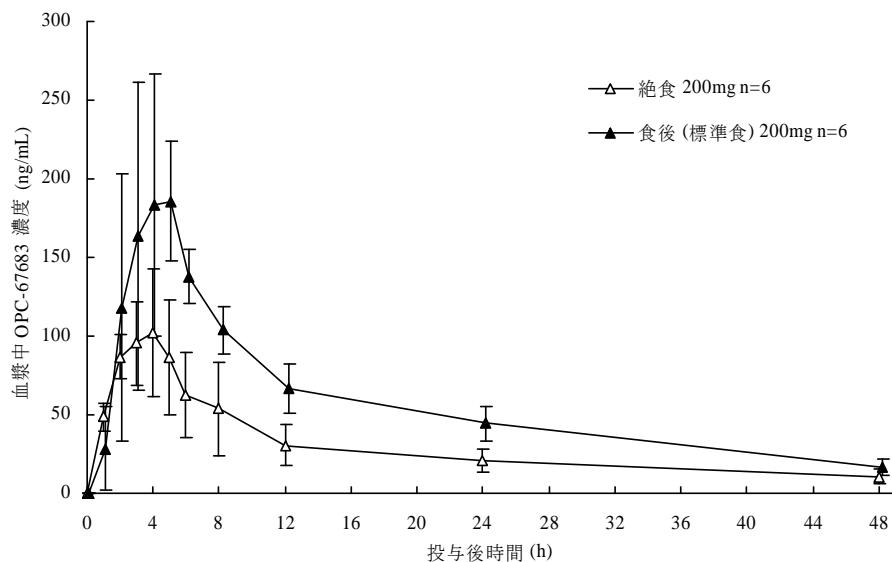


図 2.7.6.2.1-5 デラマニド (200 mg) 投与時の血漿中デラマニド濃度に及ぼす食事の影響

平均値 \pm 標準偏差, OPC-67683 = デラマニド

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-5>

デラマニド (400 mg) を絶食投与、標準食後投与及び高脂肪食後投与した際の血漿中デラマニド濃度の推移を図 2.7.6.2.1-6 に示した。

400 mg 標準食後投与における血漿中デラマニド濃度は、投与後 4 時間でピークに達した後、12 日目 (投与後 264 時間) に全例で定量下限未満となった。

400 mg 高脂肪食後投与における血漿中デラマニド濃度は、投与後 4~5 時間でピークに達した後、12 日目 (投与後 264 時間) に全例で定量下限未満となった。

絶食投与に比べ標準食後投与で、更に高脂肪食後投与で血漿中デラマニド濃度が上昇した。

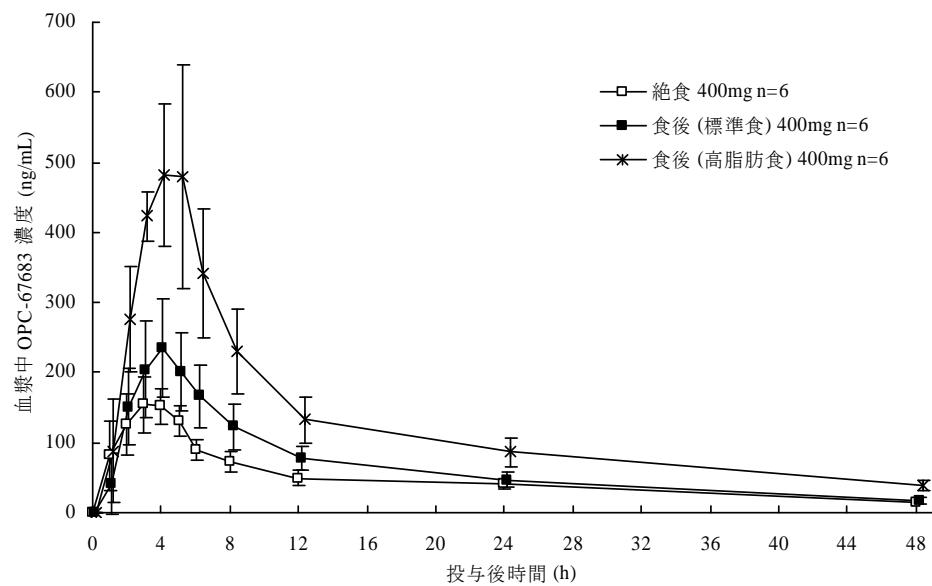


図 2.7.6.2.1-6 デラマニド (400 mg) 投与時の血漿中デラマニド濃度に及ぼす食事の影響

平均値 \pm 標準偏差, OPC-67683 = デラマニド

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-6>

デラマニド (200, 400 mg) 絶食投与及び標準食後投与, 並びに 400 mg 高脂肪食後投与した際の血漿中デラマニド薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-8 に示した。

また, 200 mg 絶食投与に対する標準食後投与, 400 mg 絶食投与に対する標準食後及び高脂肪食後投与, 400 mg 標準食後投与に対する高脂肪食後投与におけるデラマニドの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比とその 90% 信頼区間を求めて表 2.7.6.2.1-9 に示した。

表 2.7.6.2.1-8 血漿中デラマニド薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

用量 用法	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
200 mg 絶食	109.72 ± 34.381 (6)	1808.5 ± 747.54 (6)	1871.8 ± 768.81 (6)	3.50 2.0-4.0 (6)	27.68 ± 7.61 (6)
200 mg 標準食	207.97 ± 68.798 (6)	3202.3 ± 876.05 (6)	3243.2 ± 879.23 (6)	4.50 3.0-5.0 (6)	20.63 ± 4.68 (6)
400 mg 絶食	165.07 ± 36.674 (6)	2773.7 ± 365.29 (6)	2820.0 ± 366.88 (6)	3.50 2.0-4.0 (6)	20.88 ± 5.54 (6)
400 mg 標準食	238.17 ± 70.020 (6)	3685.7 ± 974.00 (6)	3740.2 ± 988.19 (6)	4.00 3.0-4.0 (6)	26.10 ± 13.77 (6)
400 mg 高脂肪食	520.57 ± 117.76 (6)	7520.7 ± 1246.8 (6)	7592.7 ± 1263.2 (6)	4.50 3.0-5.0 (6)	27.87 ± 4.11 (6)
用量 用法	MRT _∞ (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	V _z /F (L)	V _z /F/BW (L/kg)
200 mg 絶食	31.73 ± 6.70 (6)	120.16 ± 40.142 (6)	1.7799 ± 0.58508 (6)	4717.3 ± 1892.9 (6)	68.830 ± 24.080 (6)
200 mg 標準食	24.72 ± 3.92 (6)	65.693 ± 18.028 (6)	1.0456 ± 0.29794 (6)	1916.7 ± 548.92 (6)	30.120 ± 7.0197 (6)
400 mg 絶食	26.43 ± 6.56 (6)	143.85 ± 18.534 (6)	2.5667 ± 0.37390 (6)	4350.0 ± 1317.1 (6)	76.798 ± 20.622 (6)
400 mg 標準食	26.23 ± 9.74 (6)	111.62 ± 21.361 (6)	1.8142 ± 0.35714 (6)	4096.0 ± 2226.6 (6)	66.210 ± 34.122 (6)
400 mg 高脂肪食	29.05 ± 4.60 (6)	53.875 ± 8.7155 (6)	0.83797 ± 0.17470 (6)	2159.2 ± 434.63 (6)	33.223 ± 6.3039 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-6>

200 mg 標準食後投与時のデラマニドの C_{max} の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 1.89 倍 (1.37 ~2.61, 90% 信頼区間, 以下同様) になり、AUC_∞ の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 1.79 倍 (1.26~2.53) になった。

400 mg 標準食後投与時のデラマニドの C_{max} の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 1.42 倍 (1.10 ~1.84) になり、AUC_∞ の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 1.30 倍 (1.08~1.58) になった。

400 mg 高脂肪食後投与時のデラマニドの C_{max} の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 3.15 倍 (2.51~3.95), 標準食後投与時に比べ 2.21 倍 (1.70~2.87) になった。AUC_∞ の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 2.68 倍 (2.30~3.13), 標準食後投与時に比べ 2.06 倍 (1.67~2.53) になった。

表 2.7.6.2.1-9 血漿中デラマニド薬物動態に及ぼす食事の影響

用量用法	例数	C _{max}				AUC _∞				
		幾何平均値 (ng/mL)	幾何 平均比	90%信頼区間 下限	上限	幾何平均値 (ng·h/mL)	幾何 平均比	90%信頼区間 下限	上限	
200 mg 絶食	6	105.47	1.89	1.37	2.61	6	1757.8	1.79	1.26	2.53
200 mg 標準食	6	199.30				6	3142.7			
400 mg 絶食	6	161.93	1.42	1.10	1.84	6	2800.2	1.30	1.08	1.58
400 mg 標準食	6	230.57				6	3652.7			
400 mg 絶食	6	161.93	3.15	2.51	3.95	6	2800.2	2.68	2.30	3.13
400 mg 高脂肪食	6	509.80				6	7507.5			
400 mg 標準食	6	230.57	2.21	1.70	2.87	6	3652.7	2.06	1.67	2.53
400 mg 高脂肪食	6	509.80				6	7507.5			

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-7>

2) DM-6704

デラマニド (200 mg) を絶食投与及び標準食後投与した際の血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-7 に示した。

200 mg 標準食後投与における血漿中 DM-6704 濃度は、投与後 48 時間でピークに達した後、10 日目 (投与後 216 時間) に全例で定量下限未満となつた。絶食投与と同様の推移であった。

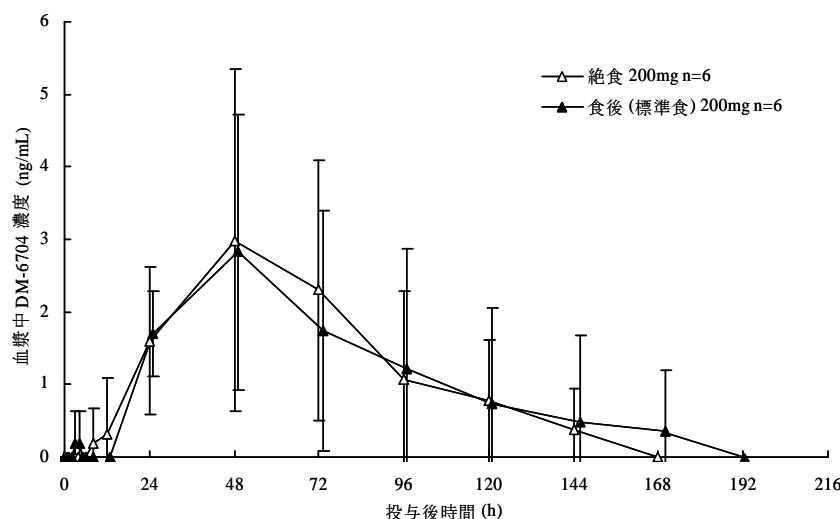


図 2.7.6.2.1-7 デラマニド (200 mg) 投与時の血漿中 DM-6704 濃度に及ぼす食事の影響

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-7>

デラマニド (400 mg) を絶食投与、標準食後投与及び高脂肪食後投与した際の血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-8 に示した。

400 mg 標準食後投与における血漿中 DM-6704 濃度は、投与後 48 時間でピークに達した後、10 日目 (投与後 216 時間) に全例で定量下限未満となつた。

400 mg 高脂肪食後投与における血漿中 DM-6704 濃度は、投与後 48~72 時間でピークに達

した後、12日目（投与後264時間）に全例で定量下限未満となった。

絶食投与に比べ標準食後投与で、更に高脂肪食後投与で血漿中DM-6704濃度が上昇した。

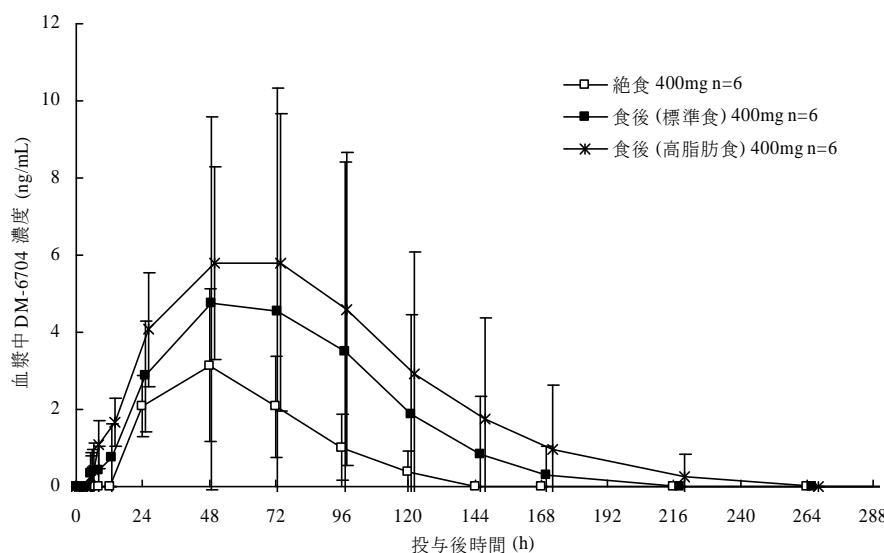


図 2.7.6.2.1-8 デラマニド (400 mg) 投与時の血漿中 DM-6704 濃度に及ぼす食事の影響

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-8>

デラマニド (200, 400 mg) 絶食投与及び標準食後投与、並びに 400 mg 高脂肪食後投与した際の血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-10 に示した。

また、200 mg 絶食投与に対する標準食後投与、400 mg 絶食投与に対する標準食後及び高脂肪食後投与、400 mg 標準食後投与に対する高脂肪食後投与における DM-6704 の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比及びその 90% 信頼区間を求めて表 2.7.6.2.1-11 に示した。

表 2.7.6.2.1-10 血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

用量 用法	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
200 mg 絶食	2.9843 ± 2.3551 (6 ^{#1})	199.76 ± 170.26 (6 ^{#1})	461.80 ± 42.316 (3)	48.0-48.0 (5)	63.40 ± 51.61 (3)
200 mg 標準食	3.0083 ± 1.5939 (6)	190.14 ± 194.43 (6)	552.90 \pm - (2)	48.0 3.0-48.0 (6)	53.90 \pm - (2)
400 mg 絶食	3.3555 ± 1.5908 (6)	181.82 ± 118.29 (6)	344.10 \pm - (2)	48.0 24.0-48.0 (6)	29.55 \pm - (2)
400 mg 標準食	5.5970 ± 5.2911 (6)	421.90 ± 497.10 (6)	691.00 ± 495.55 (4)	48.0 24.0-72.0 (6)	39.65 ± 16.66 (4)
400 mg 高脂肪食	6.6490 ± 3.4039 (6)	614.53 ± 439.16 (6)	691.12 ± 436.58 (6)	60.00 24.0-72.0 (6)	38.00 ± 8.86 (6)

平均値 \pm 標準偏差 (例数) , # : 値が 0 の例数, - : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-8>

200 mg 標準食後投与時の DM-6704 の C_{max} の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 0.87 倍 (0.43 ~ 1.75, 90% 信頼区間, 以下同様) になった。AUC_t の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 0.53 倍 (0.13~2.11) になった。

400 mg 標準食後投与時の DM-6704 の C_{max} の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 1.34 倍 (0.61 ~ 2.93) になった。AUC_t の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 1.52 倍 (0.28~8.22) になった。

400 mg 高脂肪食後投与時の DM-6704 の C_{max} の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 2.01 倍 (1.13 ~ 3.58) , 標準食後投与時に比べ 1.50 倍 (0.70~3.20) になった。AUC_t の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 4.40 倍 (1.36~14.26) , 標準食後投与時に比べ 2.89 倍 (0.70~11.98) になった。

表 2.7.6.2.1-11 血漿中 DM-6704 薬物動態に及ぼす食事の影響

用量用法	C_{max}					AUC_t				
	例数	幾何平均値 (ng/mL)	幾何平均比	90%信頼区間		例数	AUC_t (ng·h/mL)	幾何平均比	90%信頼区間	
				下限	上限				下限	上限
200 mg 絶食	5	3.0278	0.87	0.43	1.75	5	186.62	0.53	0.13	2.11
200 mg 標準食	6	2.6362				6	99.277			
400 mg 絶食	6	2.9647	1.34	0.61	2.93	6	113.56	1.52	0.28	8.22
400 mg 標準食	6	3.9652				6	172.75			
400 mg 絶食	6	2.9647	2.01	1.13	3.58	6	113.56	4.40	1.36	14.26
400 mg 高脂肪食	6	5.9528				6	499.25			
400 mg 標準食	6	3.9652	1.50	0.70	3.20	6	172.75	2.89	0.70	11.98
400 mg 高脂肪食	6	5.9528				6	499.25			

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-9>

3) DM-6705

デラマニド (200 mg) を絶食投与及び標準食後投与した際の血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-9 に示した。

200 mg 標準食後投与における血漿中 DM-6705 濃度は、投与後 2 時間から検出され、投与後 48 時間でピークに達した後、20 日目 (投与後 456 時間) に全例で定量下限未満となった。

絶食投与に比べ標準食後投与で血漿中 DM-6705 濃度が上昇した。

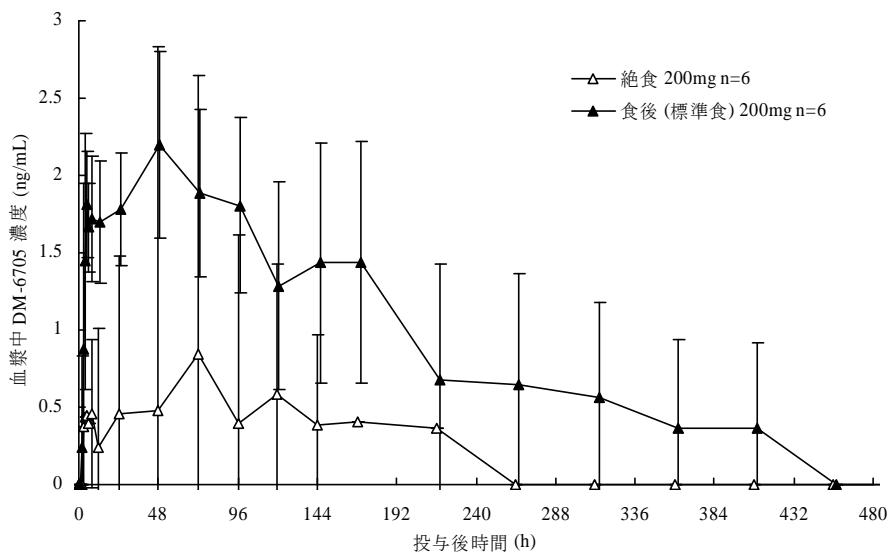


図 2.7.6.2.1-9 デラマニド (200 mg) 投与時の血漿中 DM-6705 濃度に及ぼす食事の影響

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-9>

デラマニド (400 mg) を絶食投与、標準食後投与及び高脂肪食後投与した際の血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-10 に示した。

400 mg 標準食後投与における血漿中 DM-6705 濃度は、投与後 2 時間から検出され、投与後 4~168 時間にかけて 2 ng/mL 前後で推移した後、20 日目 (投与後 456 時間) に全例で定量下限未満となった。

400 mg 高脂肪食後投与における血漿中 DM-6705 濃度は、投与後 1 時間から検出され、投与後 4~96 時間にかけて 4 ng/mL 前後で推移した後、22 日目 (投与後 504 時間) でも 4 例で測定可能であった。

絶食投与に比べ標準食後投与で、更に高脂肪食後投与で血漿中 DM-6705 濃度が上昇した。

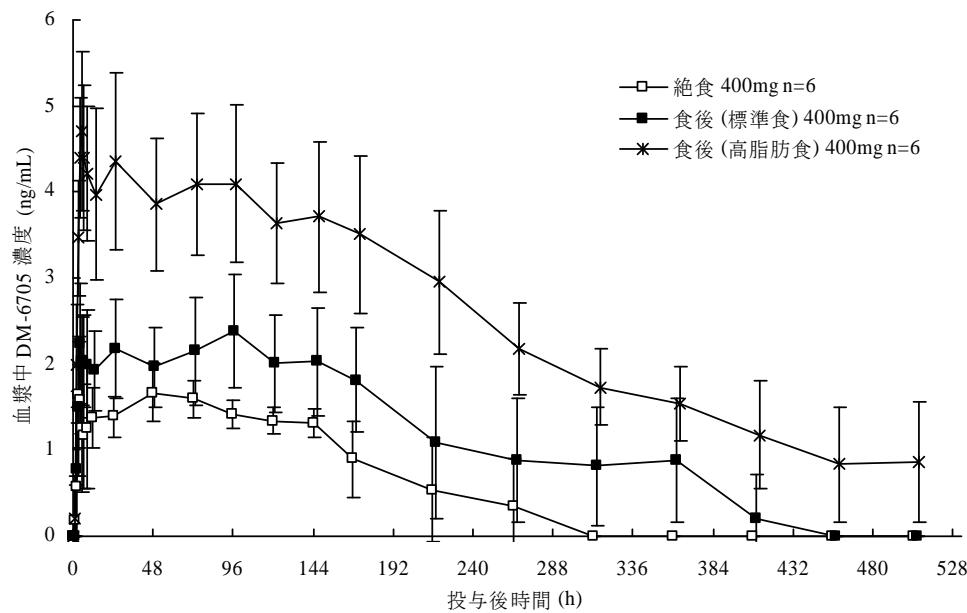


図 2.7.6.2.1-10 デラマニド (400 mg) 投与時の血漿中 DM-6705 濃度に及ぼす食事の影響

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-10>

デラマニド (200, 400 mg) 絶食投与及び標準食後投与、並びに 400 mg 高脂肪食後投与した際の血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-12 に示した。

また、200 mg 絶食投与に対する標準食後投与、400 mg 絶食投与に対する標準食後及び高脂肪食後投与、400 mg 標準食後投与に対する高脂肪食後投与における DM-6705 の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比及びその 90% 信頼区間を求めて表 2.7.6.2.1-13 に示した。

表 2.7.6.2.1-12 血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

用量 用法	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
200 mg 絶食	0.90183 \pm 0.73274 (6 ^{#2})	97.212 \pm 130.96 (6 ^{#2})	1280.8 \pm - (2)	72.00 8.0-72.0 (4)	653.05 \pm - (2)
200 mg 標準食	2.2620 \pm 0.52945 (6)	415.20 \pm 229.87 (6)	1971.1 \pm 1846.2 (6)	48.00 6.0-144.0 (6)	906.07 \pm 1070.09 (6)
400 mg 絶食	1.9508 \pm 0.38804 (6)	275.25 \pm 78.619 (6)	2132.4 \pm 3691.3 (6)	26.00 3.0-48.0 (6)	1158.92 \pm 2261.04 (6)
400 mg 標準食	2.5163 \pm 0.58012 (6)	545.67 \pm 256.39 (6)	3315.5 \pm 4678.3 (6)	96.00 4.0-96.0 (6)	1518.87 \pm 2408.14 (6)
400 mg 高脂肪食	4.9042 \pm 0.87940 (6)	1247.0 \pm 298.35 (6)	1675.2 \pm 467.03 (6)	5.50 4.0-96.0 (6)	239.48 \pm 105.88 (6)

平均値 \pm 標準偏差 (例数) , # : 値が 0 の例数, - : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-10>

200 mg 標準食後投与時の DM-6705 の C_{max} の幾何平均値は、絶食投与時に比べ 1.66 倍 (1.27

～2.18, 90%信頼区間, 以下同様) になった。AUC_∞の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 1.11 倍 (0.24～5.18) になった。

400 mg 標準食後投与時の DM-6705 の C_{max} の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 1.28 倍 (1.04 ～1.59) になった。AUC_∞の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 1.77 倍 (0.52～6.04) になった。

400 mg 高脂肪食後投与時の DM-6705 の C_{max} の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 2.52 倍 (2.08 ～3.05) , 標準食後投与時に比べ 1.96 倍 (1.59～2.42) になった。AUC_∞の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 1.67 倍 (0.70～3.99) , 標準食後投与時に比べ 0.94 倍 (0.38～2.35) になった。

表 2.7.6.2.1-13 血漿中 DM-6705 薬物動態に及ぼす食事の影響

用量用法	例数	C _{max}				AUC _∞				
		幾何平均値 (ng/mL)	幾何平均比	90%信頼区間 下限	上限	例数	幾何平均値 (ng·h/mL)	幾何平均比	90%信頼区間 下限	上限
200 mg 絶食	4	1.3298	1.66	1.27	2.18	2	1191.8	1.11	0.24	5.18
200 mg 標準食	6	2.2120				6	1325.3			
400 mg 絶食	6	1.9208	1.28	1.04	1.59	6	971.23	1.77	0.52	6.04
400 mg 標準食	6	2.4648				6	1720.4			
400 mg 絶食	6	1.9208	2.52	2.08	3.05	6	971.23	1.67	0.70	3.99
400 mg 高脂肪食	6	4.8393				6	1622.6			
400 mg 標準食	6	2.4648	1.96	1.59	2.42	6	1720.4	0.94	0.38	2.35
400 mg 高脂肪食	6	4.8393				6	1622.6			

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-11>

4) DM-6706

デラマニド (200 mg) を絶食投与及び標準食後投与した際の血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-11 に示した。

200 mg 標準食後投与における血漿中 DM-6706 濃度は, 投与後 24 時間から検出され, 投与後 48～96 時間でピークに達した後, 20 日目 (投与後 456 時間) に全例で定量下限未満となつた。絶食投与とよく似た推移であった。

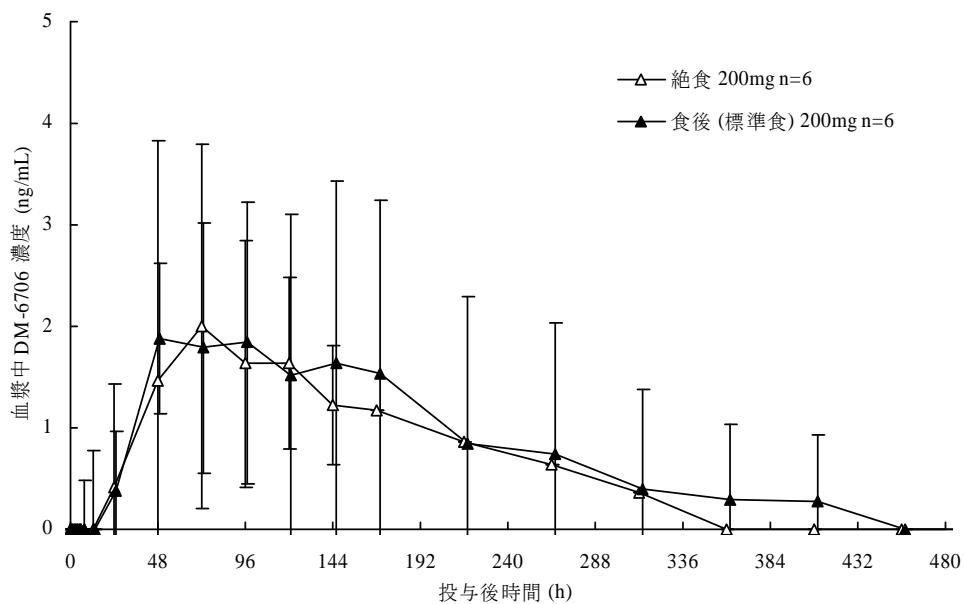


図 2.7.6.2.1-11 デラマニド (200 mg) 投与時の血漿中 DM-6706 濃度に及ぼす食事の影響

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-11>

デラマニド (400 mg) を絶食投与、標準食後投与及び高脂肪食後投与した際の血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-12 に示した。

400 mg 標準食後投与における血漿中 DM-6706 濃度は、投与後 24 時間から検出され、投与後 96 時間にピークに達した後、22 日目（投与後 504 時間）に全例で定量下限未満となった。

400 mg 高脂肪食後投与における血漿中 DM-6706 濃度は、投与後 24 時間から検出され、投与後 72~144 時間でピークに達した後、22 日目（投与後 504 時間）でも 1 例で測定可能であった。

絶食投与に比べ標準食後投与で、更に高脂肪食後投与で血漿中 DM-6706 濃度が上昇した。

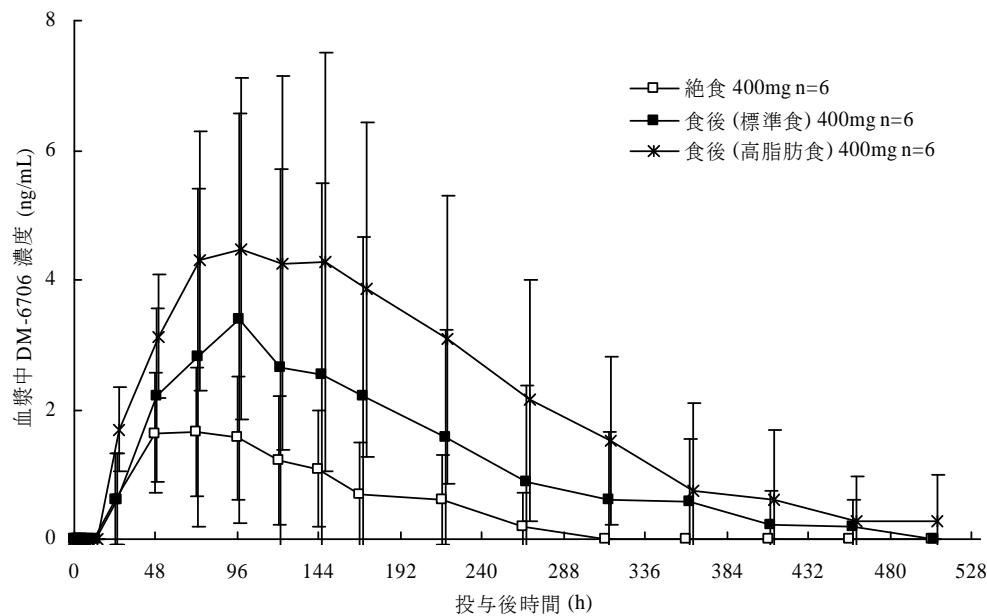


図 2.7.6.2.1-12 デラマニド (400 mg) 投与時の血漿中 DM-6706 濃度に及ぼす食事の影響

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-01 : 図 8.2-12>

デラマニド (200, 400 mg) 絶食投与及び標準食後投与, 並びに 400 mg 高脂肪食後投与した際の血漿中 DM-6706 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-14 に示した。

また, 200 mg 絶食投与に対する標準食後投与, 400 mg 絶食投与に対する標準食後及び高脂肪食後投与, 400 mg 標準食後投与に対する高脂肪食後投与における DM-6706 の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比及びその 90% 信頼区間を求めて表 2.7.6.2.1-15 に示した。

表 2.7.6.2.1-14 血漿中 DM-6706 薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

用量 用法	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
200 mg 絶食	2.0463 ± 1.5300 (6 ^{#1})	312.97 ± 329.07 (6 ^{#1})	802.27 ± 124.85 (3)	72.00 48.0-120.0 (5)	125.90 ± 20.35 (3)
200 mg 標準食	2.2328 ± 1.3903 (6)	365.82 ± 448.36 (6)	1078.0 ± 380.09 (4)	60.00 48.0-144.0 (6)	298.43 ± 188.83 (4)
400 mg 絶食	1.7190 ± 1.0189 (6 ^{#1})	229.09 ± 179.91 (6 ^{#1})	582.30 ± 168.29 (4)	72.00 48.0-72.0 (5)	154.05 ± 22.94 (4)
400 mg 標準食	3.4085 ± 3.1521 (6)	587.07 ± 686.35 (6)	1094.7 ± 663.35 (4)	96.00 72.0-96.0 (6)	133.08 ± 38.03 (4)
400 mg 高脂肪食	4.8995 ± 3.0885 (6)	1045.6 ± 783.74 (6)	1279.8 ± 856.74 (6)	84.00 72.0-144.0 (6)	126.17 ± 23.60 (6)

平均値 \pm 標準偏差 (例数), # : 値が 0 の例数, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-12>

200 mg 標準食後投与時の DM-6706 の C_{max} の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 0.89 倍 (0.48

～1.66, 90%信頼区間, 以下同様) になった。AUC_∞の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 1.30 倍 (0.84～2.00) になった。

400 mg 標準食後投与時の DM-6706 の C_{max} の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 1.25 倍 (0.60 ～2.63) になった。AUC_∞の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 1.68 倍 (0.88～3.21) になった。

400 mg 高脂肪食後投与時の DM-6706 の C_{max} の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 2.13 倍 (1.24 ～3.67) , 標準食後投与時に比べ 1.70 倍 (0.79～3.66) になった。AUC_∞の幾何平均値は, 絶食投与時に比べ 1.95 倍 (1.10～3.45) , 標準食後投与時に比べ 1.16 倍 (0.58～2.33) になった。

表 2.7.6.2.1-15 血漿中 DM-6706 薬物動態に及ぼす食事の影響

用量用法	例数	C _{max}				AUC _∞				
		幾何平均値 (ng/mL)	幾何平均比	90%信頼区間 下限	上限	例数	幾何平均値 (ng·h/mL)	幾何平均比	90%信頼区間 下限	上限
200 mg 絶食	5	2.1762	0.89	0.48	1.66	3	795.35	1.30	0.84	2.00
200 mg 標準食	6	1.9422				4	1031.4			
400 mg 絶食	5	1.9808	1.25	0.60	2.63	4	566.16	1.68	0.88	3.21
400 mg 標準食	6	2.4828				4	953.36			
400 mg 絶食	5	1.9808	2.13	1.24	3.67	4	566.16	1.95	1.10	3.45
400 mg 高脂肪食	6	4.2279				6	1105.1			
400 mg 標準食	6	2.4828	1.70	0.79	3.66	4	953.36	1.16	0.58	2.33
400 mg 高脂肪食	6	4.2279				6	1105.1			

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 8.2-13>

iii) 尿中薬物排泄

検討したすべての用法用量において, 尿中デラマニド, DM-6704 及び DM-6706 は全例で定量下限未満 (< 10.00 ng/mL) であった。DM-6705 のみ 5 例 6 区間で検出されたが, いずれも定量下限をわずかに上回る程度であった。唯一, 400 mg 高脂肪食後投与において fe_{168h} の平均値が 0.005% と算出された。

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

絶食投与としては、ステップ1で50 mg, ステップ2で100 mg, ステップ3で200 mg, ステップ5で400 mg のデラマニドを各6例に、プラセボを各ステップ2例に単回経口投与した。

食後投与としては、ステップ4で標準食後200 mg, ステップ6で標準食後400 mg, ステップ7で高脂肪食後400 mg のデラマニドを各6例に、プラセボを各ステップ2例に単回経口投与した。

ii) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.2.1-16 に示した。

有害事象は、プラセボ群で14例中5例(35.7%)、デラマニド群で42例中9例(21.4%)発現した。デラマニド群の内訳は、50及び100 mg 絶食投与で6例中0例、200 mg 絶食投与で6例中2例(33.3%)、400 mg 絶食投与で6例中3例(50.0%)、200 mg 標準食後投与で6例中2例(33.3%)、400 mg 標準食後投与で6例中1例(16.7%)、400 mg 高脂肪食後投与で6例中1例(16.7%)であった。

プラセボ群で最も見られた有害事象は下痢2例であり、次に頭痛、傾眠、血中ビリルビン増加、血中コルチコトロピン増加、白血球数増加が各1例であった。

デラマニド群で最も見られた有害事象はALT増加、血中コルチゾール増加が各2例であり、次にAST増加、血中トリグリセリド増加、下痢、硬便、尿中白血球陽性、尿中蛋白陽性、頭痛、精神的機能障害(ぼんやり感)が各1例であった。

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象(副作用)

副作用を表 2.7.6.2.1-17 に示した。

すべての有害事象のうち、治験薬との関連性が否定された事象は、デラマニド群で認められた血中トリグリセリド増加1例のみであり、その他はすべて副作用と判断された。副作用は、プラセボ群全体で14例中5例(35.7%)、デラマニド群で42例中8例(19.0%)であった。

iv) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象はなかった。

vii) 臨床検査 (ACTH, コルチゾールを含む)

治験期間を通しての臨床検査値

血液凝固能検査の一部の値 [ステップ 2 (100 mg 絶食) の 3 日目及びステップ 3 (200 mg 絶食) の 3 日目, 8 日目の PT 及び APTT] で延長が認められたが, これは休日測定施設で異なる測定機器を用いて測定したためであり, 臨床的に意味のある変動ではなかった。

一過性の有害事象に伴う変動が見られたが, 治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常は認められなかった。

viii) バイタルサイン

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

ix) 心電図検査

プラセボ群及びデラマニド群共に食後の検査で一過性に心拍数が高くなる傾向が見られたが, 摂食に伴う生理的な変動と考えられた。他のパラメータについても心拍数に連動した生理的な変動が見られる以外に, 臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

ステップ 5 の 1 例 (400 mg 絶食) では, 投与前 23 時間に QTcB が 452 msec と延長していた。このほかに QTc 延長は認められなかった。QT/QTc 間隔が 500 msec 以上の例もなかった。境界正常や投与前から 30 msec 以上かつ 60 msec 未満の変動は一部の時点で見られたが, いずれも単発かつ一過性でありデラマニドに起因すると考えられる変動はなかった。

(f) 結論

デラマニド (50, 100, 200, 400 mg) 絶食投与時のデラマニドの C_{max} 及び AUC_{∞} は, いずれも 50 mg 群と 100 mg 群の間でほとんど差はなく, 100, 200, 400 mg 群では用量増加に伴い増加したが, C_{max} 及び AUC_{∞} の増加率は用量の増加率より低く, 線形性は認められなかった。デラマニドの C_{max} 及び AUC_{∞} は, 絶食投与, 標準食後投与, 高脂肪食後投与の順に増加した。代謝物の C_{max} についても同様の傾向が見られた。

尿中のデラマニド, DM-6704 及び DM-6706 は全例で定量下限未満であり, 400 mg 高脂肪食後投与時の DM-6705 の fe_{168h} の平均値が 0.005% と算出されたのみで, 腎排泄の寄与は非常に小さかった。

死亡, その他の重篤な有害事象, 有害事象による中止や高度な有害事象はなく, 400 mg 高脂肪食後投与までの, すべての用法用量で忍容性が確認された。

(4) 付録

(a) 有害事象

表 2.7.6.2.1-16 有害事象

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象													合計 (n = 42)	
	プラセボ				50 mg	100 mg	200 mg			400 mg					
	絶食 (n = 8)	食後・ 標準食 (n = 4)	食後・ 高脂肪食 (n = 2)	合計 (n = 14)	絶食 (n = 6)	絶食 (n = 6)	絶食 (n = 6)	食後・ 標準食 (n = 6)	絶食 (n = 6)	食後・ 標準食 (n = 6)	食後・ 高脂肪食 (n = 6)				
全事象	4 50.0	1 25.0		5 35.7			2 33.3	2 33.3	3 50.0	1 16.7	1 16.7	9 21.4			
胃腸障害	1 12.5	1 25.0		2 14.3			2 33.3					2 4.8			
下痢	1 12.5	1 25.0		2 14.3			1 16.7					1 2.4			
硬便							1 16.7					1 2.4			
臨床検査	2 25.0			2 14.3			2 33.3		3 50.0	1 16.7	1 16.7	7 16.7			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加							1 16.7		1 16.7			2 4.8			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1 16.7					1 2.4			
血中ビリルビン増加	1 12.5				1 7.1										
血中コルチコトロビン増加	1 12.5				1 7.1			1 16.7				1 4.8			
血中コレチゾール増加												1 2.4			
血中トリグリセリド増加															
白血球数増加	1 12.5				1 7.1							1 2.4			
尿中白血球陽性												1 2.4			
尿中蛋白陽性												1 2.4			
神経系障害	2 25.0			2 14.3			1 16.7					2 4.8			
頭痛	1 12.5			1 7.1								1 2.4			
精神的機能障害												1 2.4			
傾眠	1 12.5			1 7.1											

事象名 : MedDRA/J ver 9.0

注 : 基本語「精神的機能障害」はCRF記載用語では「ぼんやり感」である。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 10.3-1, 10.3-2 より作成>

(b) 副作用

表 2.7.6.2.1-17 副作用

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用													合計 (n = 42)				
	プラセボ				50 mg	100 mg	200 mg			400 mg								
	絶食 (n = 8)	食後・ 標準食 (n = 4)	食後・ 高脂肪食 (n = 2)	合計 (n = 14)	絶食 (n = 6)	絶食 (n = 6)	絶食 (n = 6)	食後・ 標準食 (n = 6)	絶食 (n = 6)	食後・ 標準食 (n = 6)	食後・ 高脂肪食 (n = 6)							
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%				
全事象	4	50.0	1	25.0		5	35.7		2	33.3	2	33.3	3	50.0	1	16.7	8	19.0
胃腸障害	1	12.5	1	25.0		2	14.3		2	33.3	1	16.7			2	4.8		
下痢	1	12.5	1	25.0		2	14.3		1	16.7	1	16.7			1	2.4		
硬便									1	16.7					1	2.4		
臨床検査	2	25.0			2	14.3			2	33.3	1	16.7	3	50.0	1	16.7	6	14.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加									1	16.7	1	16.7			2	4.8		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加									1	16.7					1	2.4		
血中ビリルビン増加	1	12.5				1	7.1											
血中コレチコトロビン増加	1	12.5				1	7.1											
血中コレチゾール増加																		
血中トリグリセリド増加																		
白血球数増加	1	12.5				1	7.1											
尿中白血球陽性																		
尿中蛋白陽性																		
神経系障害	2	25.0			2	14.3			1	16.7	1	16.7			1	16.7	2	4.8
頭痛	1	12.5			1	7.1			1	16.7	1	16.7			1	2.4		
精神的機能障害					1	7.1									1	2.4		
傾眠	1	12.5													1	2.4		

事象名 : MedDRA/J ver 9.0

注 : 基本語「精神的機能障害」はCRF記載用語では「ぼんやり感」である。

治験薬との関連性を「関連なし」, 「関連あるかもしれない」, 「関連あり」の3分類で判定した。

「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.1-01 : 表 10.3-1, 10.3-3 より作成>

2.7.6.2.2 旧製法製剤* 反復投与試験（英國）（外国人、旧製剤：242-■-101 試験、添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人を対象に、デラマニド（旧製法製剤*）を単回経口投与（400 mg、以下、予試験）及び反復経口投与（100, 400 mg、以下、本試験）した際の安全性、忍容性、薬物動態及び性差の影響を検討する。また、単回投与時の食事の影響について検討する。
試験デザイン	予試験期間：単回投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 本試験期間：反復投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	白人健康成人
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への参加について、説明を受け、十分考慮する時間及び機会が与えられ、本人の文書による同意が得られた者 2) 本治験のすべての要求事項を遵守する意思のある者 3) 18 以上 45 歳以下の者 4) 白人（祖父母 4 人共が白人）の者 5) 既往歴、ウイルス検査、身体的徵候及び症状、体温、血圧、脈拍数、12 誘導心電図（以下、心電図検査）、血液学的検査、生化学的検査、尿検査の結果より健康と判断された者 6) BMI が 18~29 kg/m² の者。BMI が範囲外の場合は、臨床的に問題がなく、治験依頼者及び治験責任医師が適当と判断した者 7) 男性では、治験期間中及び治験薬の最終投与後 10 週間（精子形成の期間を考慮した期間）適切な方法で避妊することに同意する者 8) 女性では、治験期間中及び治験薬の最終投与後 10 週間（排卵周期を考慮した期間），適切な方法で避妊することに同意する者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本治験への組入れ前 16 週間以内に他の治験に参加した者（他の治験の最終投与から本治験の初回投与までが 16 週間未満）又は 12 週間以内に認可薬の試験に参加した者若しくは他の治験に現在参加中の者 2) 過去 2 年以内に慢性のアルコール乱用又は薬物乱用の既往歴がある者 3) 喫煙者又は本治験開始前 6 カ月以内に喫煙者であった者 4) 1 日あたり 600 mg 以上のカフェインを摂取する習慣のある者 5) 1 週間あたり 21 unit 以上飲酒する習慣のある者 ※1 unit = エタノールとして 8 g 6) 標準的な量のタンパク質、炭水化物、脂肪を含む食事を摂取していないと、治験責任医師等により判断された者

項目	内容
	<p>7) 投与前 12 週間以内に献血した者, 又は献血量と同程度 (>350 mL) 失血した者</p> <p>8) 臨床的に問題のあるアレルギーを有する者</p> <p>9) 薬剤に対して過敏症と診断された又は疑いのある者</p> <p>10) 入院時に, 呼気アルコール濃度検査の結果が陽性となった者</p> <p>11) スクリーニング検査時又は入院時に, 尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性となった者</p> <p>12) HIV-1/2Ab, HBsAg 及び/又は HCV-Ab の検査の結果が陽性の者</p> <p>13) 他の薬剤 (OTC のビタミン剤を除く) を使用中又は治験薬投与前 3 週間以内に使用した者。パラセタモールについては, 治験薬投与前 2 日以内に使用した者</p> <p>14) 身体的徵候及び症状の異常が認められる者</p> <p>15) 安静時脈拍数が 50 bpm 未満又は 100 bpm 超の者</p> <p>16) 収縮期血圧が 95 mmHg 未満又は 145 mmHg 超の者。若しくは, 拡張期血圧が 95 mmHg 超又は 50 mmHg 未満の者</p> <p>17) 心電図に関して, AV ブロック, QRS 群延長 (男性及び女性のいずれでも 120 msec 超) 又は QTc 延長 (男性では 430 msec 超, 女性では 450 msec 超) 等, 臨床的に問題となる変動が認められた者</p> <p>18) 血液学的検査及び生化学的検査の結果, 臨床的に問題となる基準値からの逸脱が認められた者</p> <p>19) 入院前 72 時間以内に激しい運動を行った者</p> <p>20) 呼吸器系障害又は心血管系障害の既往歴があるか, 臨床的に問題となる症状を有する者</p> <p>21) 糖尿病及び/又は甲状腺障害の既往歴があるか, 症状を有する者</p> <p>22) 精神障害, 精神病又は神経学的疾患, 自律神経ニューロパチーの既往歴があるか, 症状を有し, 治験責任医師等により本治験への参加に問題があると判断された者</p> <p>23) 自己免疫性疾患の既往歴があるか, 症状を有する者。又は, 自己免疫性疾患を発症する素因を有する者</p> <p>24) 腎障害 (アルブミン尿, 慢性の感染症) 又は腎機能障害の既往歴を有するか, 症状を有する者</p> <p>25) 肝疾患又は肝障害の既往歴を有するか, 症状を有する者</p> <p>26) スクリーニング検査時又は入院時に, 妊娠検査の結果が陽性となった者</p> <p>27) 女性の場合は, 医学的に適切な避妊を行っていない者若しくは妊娠中又は授乳中の者</p>
使用薬剤,	被験薬

項目	内容																																																
ロット番号	デラマニド 100 mg 錠（旧製法製剤*），ロット番号：[REDACTED] 対照薬 デラマニド 100 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠，ロット番号：[REDACTED]																																																
用量及び投与方法	<p>予試験</p> <p>下表の 2 グループを設け，各グループで 8 例の男性（実薬 6 例/プラセボ 2 例）に二重盲検下で治験薬を単回経口投与した。治験薬は水 240 mL と共に朝食（標準食又は高脂肪食）後 5 分以内に投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グループ名</th><th>投与量</th><th>食事条件</th><th>性別</th><th>デラマニド群</th><th>プラセボ群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>400 mg 標準食男性</td><td>400 mg</td><td>標準食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr> <td>400 mg 高脂肪食男性</td><td>400 mg</td><td>高脂肪食</td><td>男性</td><td>6</td><td>2</td></tr> </tbody> </table> <p>デラマニド群：デラマニドを投与した群 プラセボ群：プラセボを投与した群</p> <p>本試験</p> <p>下表の 4 グループを設け，各グループで 9 例の男性及び女性（実薬 6 例，プラセボ 3 例）に二重盲検下で単回経口投与（単回投与セッション）後，21 日間の休薬を経て，1 日 1 回 10 日間反復経口投与（反復投与セッション）した。治験薬は水 240 mL と共に朝食（標準食）後 5 分以内に投与した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グループ名</th><th>投与量</th><th>食事条件</th><th>性別</th><th>デラマニド群</th><th>プラセボ群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100 mg 反復男性</td><td>100 mg</td><td>標準食</td><td>男性</td><td>6</td><td>3</td></tr> <tr> <td>100 mg 反復女性</td><td>100 mg</td><td>標準食</td><td>女性</td><td>6</td><td>3</td></tr> <tr> <td>400 mg 反復男性</td><td>400 mg</td><td>標準食</td><td>男性</td><td>6</td><td>3</td></tr> <tr> <td>400 mg 反復女性</td><td>400 mg</td><td>標準食</td><td>女性</td><td>6</td><td>3</td></tr> </tbody> </table> <p>デラマニド群：デラマニドを投与した群 プラセボ群：プラセボを投与した群 両投与セッション共に，400 mg 投与は 100 mg 投与開始後 7 日以上経過し，100 mg での安全性が確認されてから開始することとした。</p>	グループ名	投与量	食事条件	性別	デラマニド群	プラセボ群	400 mg 標準食男性	400 mg	標準食	男性	6	2	400 mg 高脂肪食男性	400 mg	高脂肪食	男性	6	2	グループ名	投与量	食事条件	性別	デラマニド群	プラセボ群	100 mg 反復男性	100 mg	標準食	男性	6	3	100 mg 反復女性	100 mg	標準食	女性	6	3	400 mg 反復男性	400 mg	標準食	男性	6	3	400 mg 反復女性	400 mg	標準食	女性	6	3
グループ名	投与量	食事条件	性別	デラマニド群	プラセボ群																																												
400 mg 標準食男性	400 mg	標準食	男性	6	2																																												
400 mg 高脂肪食男性	400 mg	高脂肪食	男性	6	2																																												
グループ名	投与量	食事条件	性別	デラマニド群	プラセボ群																																												
100 mg 反復男性	100 mg	標準食	男性	6	3																																												
100 mg 反復女性	100 mg	標準食	女性	6	3																																												
400 mg 反復男性	400 mg	標準食	男性	6	3																																												
400 mg 反復女性	400 mg	標準食	女性	6	3																																												
投与期間	予試験期間：単回投与 本試験期間：単回投与 + 21 日間休薬 + 10 日間反復投与																																																
目標被験者数	計 52 例 予試験：各グループ 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例），計 16 例 本試験：各グループ 9 例（実薬 6 例/プラセボ 3 例），計 36 例																																																
目標被験者数の設定根拠	本治験で設定した目標被験者数は，本治験と同様のデザインの試験において妥当な例数であると考えられる。正式な目標被験者数の算出は行っていない。																																																
評価項目	薬物動態																																																

2.7.6 個々の試験のまとめ

* 新薬承認情報提供時に置き換え

項目	内容
	<p>予試験及び本試験（単回投与セッションの投与 1 日目及び反復投与セッションの投与 10 日目）での被験者ごとの下記血漿中薬物動態パラメータ： C_{max}, C_{24h}, t_{max}, AUC_t, AUC_{24h}, AUC_{∞}, AUC_{∞_Extrap}, $t_{1/2,z}$, λ_z, MRT, CL/F, CL/F/BW, V_z/F, $V_z/F/BW$, $R_{11,ac}(AUC_{24h})$, 予測累積率, CLr, CLr/BW, Ae, Ae_{24h}, fe, fe_{24h}</p> <p>安全性</p> <p>有害事象, 臨床検査（コルチゾール, ACTH を含む）, バイタルサイン, 心電図検査</p>
解析方法	<p>薬物動態</p> <p>血漿中及び尿中のデラマニド及び代謝物（DM-6701, DM-6702, DM-6703）濃度の記述統計量及びエナンチオマー（R-体, S-体）の割合を, 予試験では食事条件及び測定時点ごと, 本試験では投与セッション, 性別, 用量, 測定日及び測定時点ごとに算出した。</p> <p>また, 薬物動態パラメータの記述統計量を, 予試験では食事条件ごと, 本試験では投与セッション, 性別, 用量及び測定日ごとに算出した。C_{max}, C_{24h}, AUC_t, AUC_{24h}, AUC_{∞}については幾何平均及び CV% に加え, 標準食後投与に対する高脂肪食後投与の平均比及び男性に対する女性の平均比を算出した。</p> <p>薬物動態の解析では, 有意性検定は行わなかった。</p>
治験実施医療機関	英国 1 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.2-1～表 2.7.6.2.2-2 に示した。

表 2.7.6.2.2-1 治験スケジュール（予試験）

日数	21～3日前 スクリーニング検査	入院期間																				
		投与前 2日目	投与 前日	1												2	3	4	5	6	7	8
投与後時間(h)				投与前	0	1	2	3	4	5	6	7	8	12	18	24	48	72	96	120	144	168
文書による同意	X																					
適格性の確認	X																					
選択/除外基準の確認	X		X																			
ウイルス検査	X																					
既往歴、合併症	X																					
尿中薬物スクリーニング検査	X		X																			
呼気アルコール濃度検査		X																				
前治療薬/併用薬	X	X		↔																		
治験薬投与				X																		
身体的徵候及び症状	X		X														X					X
体重	X		X														X					
体温	X		X	X													X					X
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X		X	X		X	X		X					X	X		X	X	X	X	X	X
心電図検査	X		X ^a		X	X		X		X		X		X	X		X	X	X	X	X	X
有害事象			↔																			
血液学的検査、生化学的検査、尿検査	X		X														X					X
血液凝固能検査（PT、APTT）	X		X														X					X
副腎機能検査（血清コルチゾール、ACTH）				X													X					X
薬物動態用採血 ^b				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
採尿 ^c				↔																		

表 2.7.6.2.2-1 治験スケジュール（予試験）（続き）

日数	入院期間															外来期間				
	9	10	11	12	13	14	15	17	19	21	23	25	27	29	36	43	50	57	退院時/追跡の 安全性評価 ^d	
投与後時間(h)	192	216	240	264	288	312	336	384	432	480	528	576	624	672	840	1008	1176	1344		
前治療/併用薬																			X	
身体的徵候及び症状																			X	
体重																			X	
体温																			X	
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象																			X	
血液学的検査、生化学的検査、尿検査																				X
血液凝固能検査（PT、APTT）																				X
副腎機能検査（コルチゾール、ACTH）																				X
薬物動態採血 ^b	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
採尿 ^c																				
退院															X					

^a 投与予定時刻の投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間に該当する時刻に実施した。

^b デラマニド及び代謝物の $t_{1/2,z}$ が算出可能となる時点まで採血を実施した。

^c 投与前はスポット尿、投与後は 336 時間までの間、12 時間間隔蓄尿の区間尿とした。

^d 15 日目以前に退院した場合は、16 日目から 40 日目の間に安全性評価の追跡を行った。16 日目以降に退院した場合は、安全性評価の追跡は行わなかった。

＜資料番号 5.3.3.1-02 : 9.5.1.2 p. 45-46 のスケジュール表より作成＞

表 2.7.6.2.2-2 治験スケジュール（本試験）

日数	21～3日前 スクリーニング検査	入院期間												2	3日目から反復投与 の初回投与前2日目
		投与前 2日目	投与 前日	単回投与											
投与後時間(h)			投与前	0	1	2	3	4	5	6	8	12	24		
文書による同意	X														
適格性の確認	X														
選択/除外基準の確認	X	X													
ウイルス検査	X														
既往歴、合併症	X														
尿中薬物スクリーニング検査	X	X													
呼気アルコール濃度検査 ^a		X												X	
前治療薬/併用薬	X	X	↔												
治験薬投与				X											
身体的微候及び症状	X	X												X	
体重	X	X												X	
体温	X	X	X											X	
バイタルサイン（血圧、脈拍数）	X	X	X		X	X		X			X	X	X	X ^c	
心電図検査	X		X ^b		X	X		X		X	X	X	X	X ^c	
有害事象			↔												
血液学的検査、生化学的検査、尿検査	X		X											X	
血液凝固能検査（PT、APTT）	X		X											X	
副腎機能検査（コルチゾール、ACTH）				X										X	
尿妊娠検査	X		X												
薬物動態用採血				X		X	X	X	X	X	X	X	X	X ^c	
探索的薬物動態用採血					X ^d										
探索的薬物動態用採尿 ^e						↔									

表 2.7.6.2.2-2 治験スケジュール（本試験）（続き）

日数	反復投与 開始前日	入院期間																					
		反復投与1日目						2-4			5						6			7-9			
投与後時間(h)	f	1	2	4	6	8	12	f	2	4	f	1	2	4	6	8	12	f	2	4	f	2	4
尿中薬物スクリーニング検査	X																						
前治療/併用薬		↔																					
治験薬投与		X						X			X						X			X			
体重	X										X												
体温	X																X						
バイタルサイン(血圧, 脈拍数)	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図検査	X ^b		X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
有害事象		↔																					
血液学的検査, 生化学的検査, 尿検査	X																X						
血液凝固能検査 (PT, APTT)	X																X						
副腎機能検査 (コルチゾール, ACTH)		X															X						
尿妊娠検査	X																						
薬物動態用採血		X ^e						X			X						X			X			

表 2.7.6.2.2-2 治験スケジュール（本試験）（続き）

	入院期間											外来						
	反復投与10日目								11	12-17	19	21	23	25 退院	27	29	31	
投与後時間(h)	f	1	2	3	4	5	6	8	12	h	i	216	264	312	360	408	456	504
前治療/併用薬		←								→								
治験薬投与	X																	
身体的徵候及び症状										X				X				
体重										X				X				
体温										X				X				
バイタルサイン(血圧、脈拍数)	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X				
心電図検査		X	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X				
有害事象	←									→								
血液学的検査、生化学的検査、尿検査										X				X				
血液凝固能検査(PT, APTT)										X				X				
副腎機能検査(コルチゾール、ACTH)										X				X				
尿妊娠検査														X				
薬物動態用採血	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
追加の採血 ^j				X														
探索的薬物動態用採血							X ^k		X ^k	X ^k								
探索的薬物動態用採尿 ^e	←						→											

^a 呼気アルコール濃度検査については両投与セッションの投与開始前2日目に実施した。

^b 投与予定期刻の投与後1, 2, 4, 6, 8, 12時間に該当する時刻に実施した。

^c 投与後48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 264, 312, 360, 408, 456(反復投与の初回投与前2日目)時間に実施した。

^d 400 mg投与のみにおいて、5 mLを採取した。

^e 投与前はスポット尿、投与後は24時間までの間、12時間間隔蓄尿の区間尿とした。

^f 治験薬投与の前にすべての検査を完了した。投与5日目の体重測定は投与後に実施した。

^g 単回投与後504時間の採血と反復投与1日目の投与前の採血は同一とした。

^h 投与10日目の投与後24時間に該当

ⁱ 投与10日目の投与後48, 72, 96, 120, 144, 168時間に実施した。

^j 血漿中デラマニド及び3種の代謝物のエナンチオマーの割合を算出するために、400 mg投与では2 mLの採血を実施した。

^k 400 mg投与のみにおいて、投与10日目の投与後6, 12, 24時間に8 mLを採取した。

<資料番号 5.3.3.1-02 : 9.5.1.2 p. 47-50 のスケジュール表より作成>

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示した。

計 82 例が本治験のスクリーニング検査を受け、そのうち男性 16 例が予試験に組入れられ、全被験者が予試験を完了した。本試験には男女各 18 例が組入れられた。本試験を中止したのは 4 例で、中止理由の内訳は 3 例が同意撤回であり、1 例はその他の理由であった。

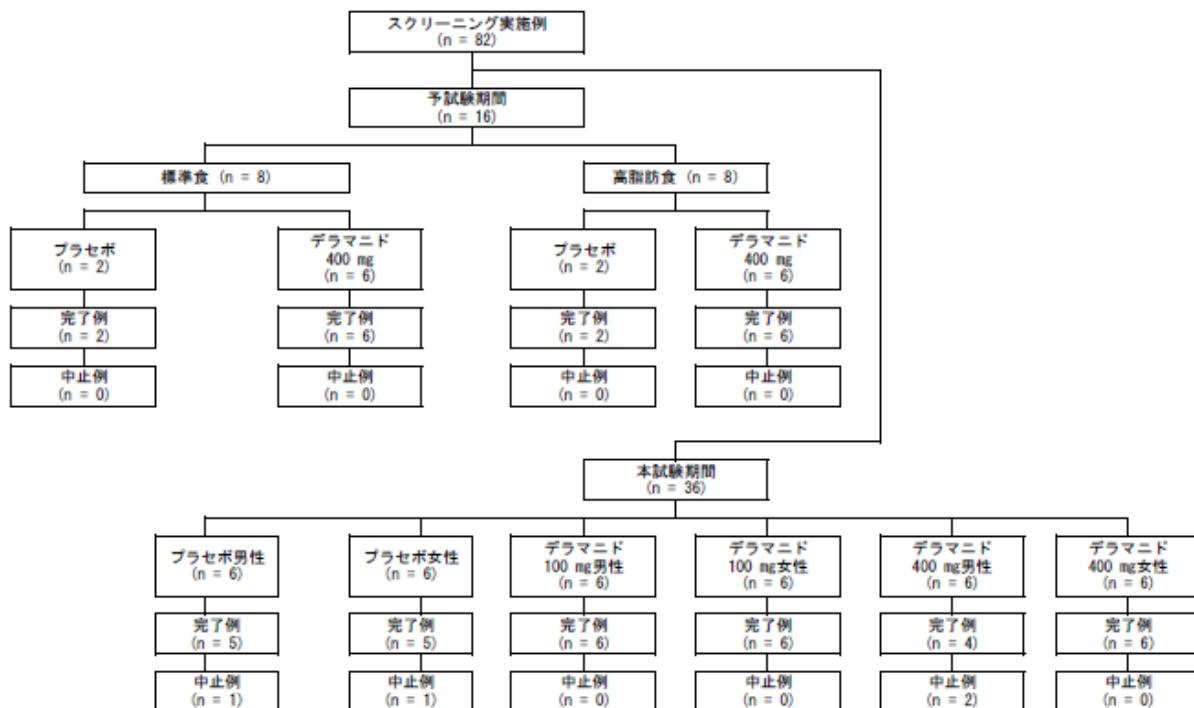


図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 10.1.1 より作成>

(b) 解析したデータセット

予試験の安全性解析対象は治験薬を投与した全 16 例とした。このうち、デラマニド群 12 例を薬物動態解析対象とした。

本試験の安全性解析対象は治験薬を投与した全 36 例とした。このうち、デラマニド群 24 例を薬物動態解析対象とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

予試験期間の被験者の年齢は 28.5 ± 5.4 歳（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、身長は 180.6 ± 5.4 cm、体重は 81.1 ± 7.2 kg、BMI は 24.9 ± 2.1 であった。

本試験期間の被験者の年齢は 28.8 ± 7.6 歳、身長は 172.2 ± 9.1 cm、体重は 73.5 ± 11.3 kg、BMI は 24.7 ± 2.7 であった。

両期間においてすべての被験者が白人であった。デラマニド各用量の投与とプラセボ投与の

間で、人口統計学的特性に違いは認められなかった。

(d) 薬物動態

i) 食事の影響（予試験期間）

1) デラマニド

血漿中デラマニド濃度の推移を図 2.7.6.2.2-2 に示した。血漿中デラマニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-3 及び表 2.7.6.2.2-4 に示した。

デラマニド 400 mg 投与後のデラマニドの全身曝露量は、標準食後投与に比較して高脂肪食後投与において明らかに大きく、 AUC_{∞} 、 AUC_t 及び C_{max} の幾何平均は 1.5~1.6 倍であった。

クリアランスと分布容積の平均値は減少し、 t_{max} 、 $t_{1/2,z}$ 及び MRT は同等であった。

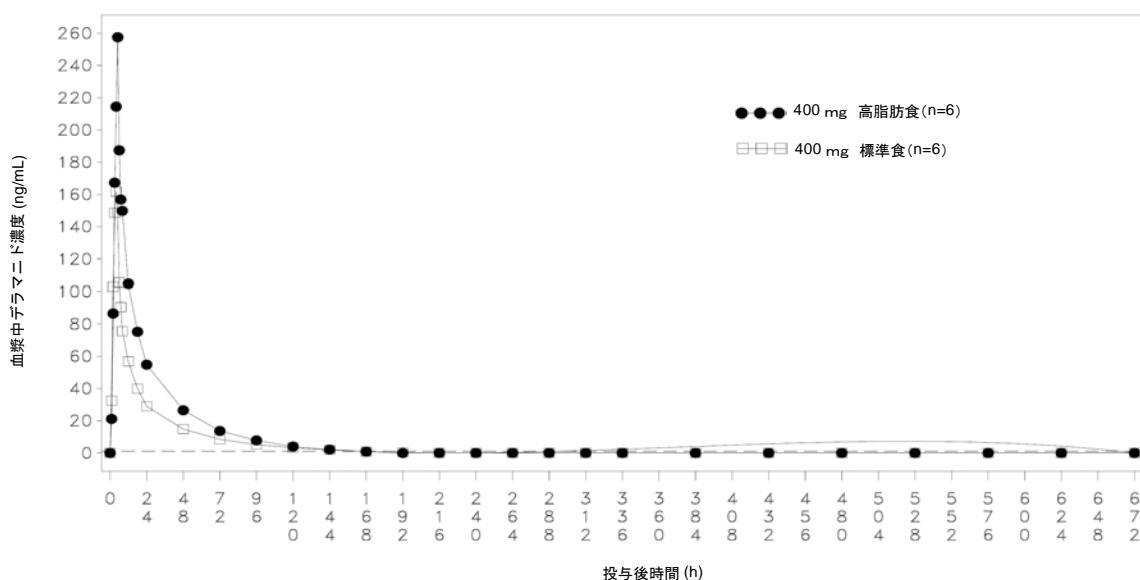


図 2.7.6.2.2-2 血漿中デラマニド濃度、平均値（予試験期間）

デラマニドの定量下限値は 1 ng/mL 未満。各グループ $n = 6$

<資料番号 5.3.3.1-02 : Figure 1.1.1.1 より作成>

表 2.7.6.2.2-3 血漿中デラマニド薬物動態パラメータ

食事条件	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)		
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)
標準食	400 mg	169.2 (20.6) $n = 6$	2694 (23.2) $n = 6$	2750 (22.6) $n = 6$
高脂肪食	400 mg	255.7 (26.2) $n = 6$	4322 (35.5) $n = 6$	4374 (35.4) $n = 6$

n : 幾何平均及び CV (%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.3.1.1 より作成>

表 2.7.6.2.2-4 血漿中デラマニド薬物動態パラメータ

食事条件	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)				
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	MRT (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vz/F (L)
標準食	400 mg	4.00 (3.00 - 5.00) n = 6	30.06 (3.12) n = 6	34.30 (7.49) n = 6	148.2 (28.75) n = 6	1.787 (0.1937) n = 6	6401 (1330) n = 6
高脂肪食	400 mg	5.00 (4.00 - 5.00) n = 6	25.34 (2.85) n = 6	30.79 (2.66) n = 6	95.67 (28.66) n = 6	1.181 (0.3769) n = 6	3452 (946.7) n = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.3.1.2 より作成>

2) DM-6701

血漿中 DM-6701 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-5 に示した。

表 2.7.6.2.2-5 血漿中 DM-6701 薬物動態パラメータ

食事条件	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)			中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
標準食	400 mg	4.634 (49.3) n = 6	353.9 (60.2) n = 6	435.9 (47.3) n = 6	48.00 (24.00 - 72.02) n = 6	41.48 (9.70) n = 6
高脂肪食	400 mg	3.766 (27.4) n = 6	246.5 (30.6) n = 6	335.4 (17.6) n = 6	48.00 (48.00 - 48.00) n = 6	42.27 (8.95) n = 6

n : 幾何平均及び CV (%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.3.2.1, 11.4.1.3.2.2 より作成>

3) DM-6702

血漿中 DM-6702 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-6 に、尿中 DM-6702 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-7 にそれぞれ示した。

表 2.7.6.2.2-6 血漿中 DM-6702 薬物動態パラメータ

食事条件	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)			中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
標準食	400 mg	2.022 (18.1) n = 6	527.8 (45.3) n = 6	1128 (25.3) n = 6	5.00 (5.00 - 120.00) n = 6	385.35 (151.43) n = 6
高脂肪食	400 mg	2.986 (20.2) n = 6	720.8 (38.6) n = 6	1186 (44.0) n = 6	84.00 (5.00 - 120.00) n = 6	310.91 (154.13) n = 6

n : 幾何平均及び CV (%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.3.3.1, 11.4.1.3.3.2 より作成>

表 2.7.6.2.2-7 尿中 DM-6702 薬物動態パラメータ

食事条件	デラマニド投与量	算術平均値 (標準偏差)	
		Ae (μ g)	fe% (%)
標準食	400 mg	1.452 (3.557) n = 6	0.00 (0.00) n = 6
高脂肪食	400 mg	21.00 (39.18) n = 6	0.01 (0.01) n = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.3.3.3 より作成>

4) DM-6703

血漿中 DM-6703 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-8 に示した。

表 2.7.6.2.2-8 血漿中 DM-6703 薬物動態パラメータ

食事条件	デラマニド投与量	幾何平均 (CV%)			中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)		
標準食	400 mg	2.673 (63.1) n = 6	384.5 (115.4) n = 6	734.4 (61.1) n = 5	96.00 (48.00 - 120.00) n = 6	127.30 (31.33) n = 5
高脂肪食	400 mg	2.085 (19.1) n = 6	325.5 (44.3) n = 6	898.5 (58.8) n = 3	84.00 (72.00 - 96.00) n = 6	333.38 (219.63) n = 3

n : 幾何平均及び CV (%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.3.4.1, 11.4.1.3.4.2 より作成>

ii) 用量、反復投与による影響、性差（本試験）

1) デラマニド

用量、反復投与による血漿中デラマニドの薬物動態パラメータ及び性差への影響を表 2.7.6.2.2-9～表 2.7.6.2.2-12 に示した。

デラマニドを用量別に比較した際のデラマニドの薬物動態パラメータ (C_{max}, AUC_{24h}, AUC_t 及び AUC_∞) は単回投与セッション及び反復投与セッションの投与 10 日目において男女共に増加したが、その増加率は用量の増加率より小さかった。この AUC の変化は、CL/F, CL/F/BW, V_z/F 及び V_z/F/BW の変化にも反映されていた。t_{max} 及び t_{1/2,z} の用量増加に伴う変化は認められなかった。

デラマニド反復投与により、予測累積率（標準偏差）は全体で 2.0 (0.35) ~3.0 (0.37) で推移した。

デラマニドの全身曝露量に性差は認められなかった。デラマニド 100 mg 投与女性において、両セッションで長い t_{1/2,z} が認められたこと、全グループを通じて女性で V_z/F/BW がわずか

に大きかった以外は他の薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-9 反復投与による血漿中デラマニドの薬物動態パラメータへの影響
-1 (用量別, 標準食男性)

検体採取日	デラマニド投与量 [比 ^a]	幾何平均 (CV%)			
		C _{max} (ng/mL) [比 ^a]	AUC _{24h} (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _t (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _∞ (ng·h/mL) [比 ^a]
投与1日目 (単回投与)	100 mg [1]	97.40 (37.7) n = 6 [1]	833.2 (28.7) n = 6 [1]	1254 (33.5) n = 6 [1]	1302 (32.3) n = 6 [1]
	400 mg [4]	115.2 (33.2) n = 6 [1.18]	1132 (40.1) n = 6 [1.36]	1978 (36.0) n = 6 [1.58]	2043 (34.6) n = 6 [1.57]
投与10日目 (反復投与)	100 mg [1]	115.0 (55.0) n = 6 [1]	1358 (54.4) n = 6 [1]	該当せず	該当せず
	400 mg [4]	196.8 (26.6) n = 5 [1.71]	2630 (37.6) n = 5 [1.94]	該当せず	該当せず

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及びCV (%) の算出に使用した非0値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.1.1 より作成>

表 2.7.6.2.2-10 反復投与による血漿中デラマニドの薬物動態パラメータへの影響
-2 (用量別, 標準食男性)

検体採取日	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)				
			t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vz/F (L)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	3.00 (2.00 - 5.00) n = 6	24.56 (6.10) n = 6	79.96 (24.59) n = 6	1.087 (0.2683) n = 6	2771 (910.6) n = 6	37.92 (10.83) n = 6
	400 mg	4.00 (4.00 - 4.00) n = 6	33.53 (9.99) n = 6	204.8 (64.67) n = 6	2.358 (0.7536) n = 6	10070 (4406) n = 6	115.6 (51.95) n = 6
投与10日目 (反復投与)	100 mg	3.00 (2.00 - 5.00) n = 6	26.75 (6.04) n = 6	82.15 (42.40) n = 6	1.112 (0.5482) n = 6	3157 (1881) n = 6	42.44 (21.86) n = 6
	400 mg	4.00 (3.00 - 5.00) n = 5	42.48 (10.88) n = 4	160.1 (56.65) n = 5	1.772 (0.4682) n = 5	9351 (3795) n = 4	104.4 (32.46) n = 4

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.1.2 より作成>

表 2.7.6.2.2-11 反復投与による血漿中デラマニドの薬物動態パラメータへの影響
-1 (用量別, 標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量 [比 ^a]	幾何平均 (CV%)			
		C _{max} (ng/mL) [比 ^a]	AUC _{24h} (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _t (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _∞ (ng·h/mL) [比 ^a]
投与1日目 (単回投与)	100 mg [1]	74.52 (33.6) n = 6 [1]	634.2 (26.5) n = 6 [1]	1218 (32.9) n = 6 [1]	1290 (31.9) n = 6 [1]
	400 mg [4]	118.8 (20.6) n = 6 [1.59]	1284 (30.2) n = 6 [2.02]	2644 (30.5) n = 6 [2.17]	2738 (29.8) n = 6 [2.12]
投与10日目 (反復投与)	100 mg [1]	147.9 (18.9) n = 6 [1]	1878 (31.8) n = 6 [1]	該当せず	該当せず
	400 mg [4]	144.1 (10.0) n = 6 [0.97]	2013 (7.2) n = 6 [1.07]	該当せず	該当せず

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及びCV (%) の算出に使用した非0値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.1.3 より作成>

表 2.7.6.2.2-12 反復投与による血漿中デラマニドの薬物動態パラメータへの影響
-2 (用量別, 標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)				
			t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)	CL/F (L/h)	CL/F/BW (L/h/kg)	Vz/F (L)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	3.50 (3.00 - 5.00) n = 6	41.06 (6.16) n = 6	80.63 (24.45) n = 6	1.131 (0.3841) n = 6	4664 (1080) n = 6	65.33 (18.28) n = 6
	400 mg	4.03 (4.00 - 6.00) n = 6	38.49 (10.35) n = 6	151.1 (40.66) n = 6	2.328 (0.5479) n = 6	8685 (4114) n = 6	130.5 (48.82) n = 6
投与10日目 (反復投与)	100 mg	4.00 (3.00 - 4.00) n = 6	42.06 (6.37) n = 6	55.27 (15.60) n = 6	0.7690 (0.2188) n = 6	3276 (801.0) n = 6	45.47 (10.92) n = 6
	400 mg	4.00 (3.00 - 4.00) n = 6	40.97 (6.96) n = 6	199.2 (14.06) n = 6	3.147 (0.5892) n = 6	11790 (2284) n = 6	184.3 (37.75) n = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.1.4 より作成>

2) DM-6701

用量、反復投与による血漿中 DM-6701 の薬物動態パラメータ及び性差への影響を表 2.7.6.2.2-13～表 2.7.6.2.2-16 に示した。

表 2.7.6.2.2-13 反復投与による血漿中 DM-6701 の薬物動態パラメータへの影響-1
(用量別、標準食男性)

検体採取日	デラマニド投与量 [比 ^a]	幾何平均 (CV%)			
		C _{max} (ng/mL) [比 ^a]	AUC _{24h} (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _t (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _∞ (ng·h/mL) [比 ^a]
投与1日目 (単回投与)	100 mg [1]	1.712 (31.6) n = 6 [1]	9.271 (24.8) n = 5 [1]	116.8 (16.5) n = 4 [1]	計算せず
	400 mg [4]	2.506 (46.7) n = 6 [1.46]	11.13 (34.9) n = 6 [1.20]	134.7 (94.6) n = 6 [1.15]	395.1 (33.8) n = 2 [計算不可]
投与10日目 (反復投与)	100 mg [1]	5.293 (37.9) n = 6 [1]	114.3 (36.2) n = 6 [1]	該当せず	該当せず
	400 mg [4]	13.31 (70.2) n = 5 [2.51]	291.8 (68.4) n = 5 [2.55]	該当せず	該当せず

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及びCV (%) の算出に使用した非0値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.2.1 より作成>

表 2.7.6.2.2-14 反復投与による血漿中 DM-6701 の薬物動態パラメータへの影響-2
(用量別, 標準食男性)

検体採取日	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	48.00 (24.00 - 48.00) n = 4	47.94 (計算不可) n = 1
	400 mg	48.00 (24.00 - 48.00) n = 5	48.58 (13.31) n = 2
投与10日目 (反復投与)	100 mg	10.00 (0.00 - 24.02) n = 6	48.03 (16.11) n = 6
	400 mg	12.02 (0.00 - 48.00) n = 5	65.73 (15.63) n = 4

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.2.2 より作成>

表 2.7.6.2.2-15 反復投与による血漿中 DM-6701 の薬物動態パラメータへの影響-1
(用量別, 標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量 [比 ^a]	幾何平均 (CV%)			
		C_{max} (ng/mL) [比 ^a]	AUC_{24h} (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC_t (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC_{∞} (ng·h/mL) [比 ^a]
投与1日目 (単回投与)	100 mg [1]	1.301 (21.9) n = 6 [1]	計算せず	77.20 (46.5) n = 4 [1]	計算せず
	400 mg [4]	3.692 (35.1) n = 6 [2.84]	8.844 (16.1) n = 6 [計算不可]	347.9 (69.5) n = 6 [4.51]	490.4 (59.1) n = 5 [計算不可]
投与10日目 (反復投与)	100 mg [1]	10.12 (24.5) n = 6 [1]	216.5 (24.7) n = 6 [1]	該当せず	該当せず
	400 mg [4]	20.73 (77.6) n = 6 [2.05]	422.5 (61.4) n = 6 [1.95]	該当せず	該当せず

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及びCV (%) の算出に使用した非0値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.2.3 より作成>

表 2.7.6.2.2-16 反復投与による血漿中 DM-6701 の薬物動態パラメータへの影響-2
(用量別、標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	48.00 (48.00 - 96.05) n = 5	137.26 (計算不可) (n = 1)
	400 mg	48.00 (48.00 - 72.08) n = 6	54.58 (18.46) n = 5
投与10日目 (反復投与)	100 mg	12.00 (5.00 - 24.00) n = 6	65.30 (24.27) n = 6
	400 mg	18.04 (4.00 - 95.00) n = 6	65.37 (13.12) n = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.2.4 より作成>

3) DM-6702

用量、反復投与による血漿中/尿中 DM-6702 の薬物動態パラメータ及び性差への影響を表 2.7.6.2.2-17～表 2.7.6.2.2-22 に示した。

表 2.7.6.2.2-17 反復投与による血漿中 DM-6702 の薬物動態パラメータへの影響-1
(用量別, 標準食男性)

検体採取日	デラマニド投与量 [比 ^a]	幾何平均 (CV%)			
		C_{max} (ng/mL) [比 ^a]	AUC_{24h} (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC_t (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC_{∞} (ng·h/mL) [比 ^a]
投与1日目 (単回投与)	100 mg [1]	計算せず	計算せず	計算せず	計算せず
	400 mg [4]	1.389 (24.6) n = 6 [計算不可]	12.84 (290.5) n = 6 [計算不可]	102.8 (108.8) n = 6 [計算不可]	559.2 (60.0) n = 2 [計算不可]
投与10日目 (反復投与)	100 mg [1]	8.155 (46.9) n = 6 [1]	168.6 (48.7) n = 6 [1]	該当せず	該当せず
	400 mg [4]	16.47 (35.0) n = 5 [2.02]	348.8 (36.3) n = 5 [2.07]	該当せず	該当せず

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及びCV (%) の算出に使用した非0値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.3.1 より作成>

表 2.7.6.2.2-18 反復投与による血漿中 DM-6702 の薬物動態パラメータへの影響-2
(用量別, 標準食男性)

検体採取日	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	6.00 (6.00 - 6.00) (n = 1)	計算せず
	400 mg	38.50 (5.00 - 72.02) n = 4	258.12 (255.93) n = 2
投与10日目 (反復投与)	100 mg	9.01 (5.00 - 48.00) n = 6	294.08 (60.03) n = 4
	400 mg	12.02 (12.00 - 12.08) n = 5	230.99 (109.90) n = 3

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.3.2 より作成>

表 2.7.6.2.2-19 反復投与による尿中 DM-6702 の薬物動態パラメータへの影響（用量別、標準食男性）

検体採取日	デラマニド投与量	算術平均値 (標準偏差)	
		Ae _{24h} (μ g)	fe _{24h} (%)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	0.000 (0.000) n = 6	0.00 (0.00) n = 6
	400 mg	0.000 (0.000) n = 6	0.00 (0.00) n = 6
投与10日目 (反復投与)	100 mg	18.74 (11.14) n = 6	0.02 (0.01) n = 6
	400 mg	72.19 (41.70) n = 5	0.02 (0.01) n = 5

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.3.3 より作成>

表 2.7.6.2.2-20 反復投与による血漿中 DM-6702 の薬物動態パラメータへの影響-1
(用量別、標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量 [比 ^a]	幾何平均 (CV%)			
		C _{max} (ng/mL) [比 ^a]	AUC _{24h} (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _t (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _∞ (ng·h/mL) [比 ^a]
投与1日目 (単回投与)	100 mg [1]	1.037 (4.8) n = 6 [1]	計算せず	計算せず	計算せず
	400 mg [4]	1.805 (23.6) n = 6 [1.74]	18.38 (34.1) n = 6 [計算不可]	350.2 (49.4) n = 6 [計算不可]	654.6 (28.5) n = 4 [計算不可]
投与10日目 (反復投与)	100 mg [1]	10.93 (27.7) n = 6 [1]	227.1 (31.4) n = 6 [1]	該当せず	該当せず
	400 mg [4]	17.36 (14.3) n = 6 [1.59]	348.0 (19.9) n = 6 [1.53]	該当せず	該当せず

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及びCV (%) の算出に使用した非0値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.3.4 より作成>

表 2.7.6.2.2-21 反復投与による血漿中 DM-6702 の薬物動態パラメータへの影響-2
(用量、標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	74.52 (5.00 - 144.03) n = 2	計算せず
	400 mg	96.00 (48.00 - 144.00) n = 4	189.84 (52.74) n = 4
投与10日目 (反復投与)	100 mg	12.00 (5.00 - 48.00) n = 6	214.53 (46.06) n = 6
	400 mg	12.05 (12.00 - 95.00) n = 6	357.25 (154.80) n = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.3.5 より作成>

表 2.7.6.2.2-22 反復投与による尿中 DM-6702 の薬物動態パラメータへの影響 (用量別、標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量	算術平均値 (標準偏差)	
		Ae_{24h} (μ g)	fe_{24h} (%)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	0.000 (0.000) n = 6	0.00 (0.00) n = 6
	400 mg	0.000 (0.000) n = 6	0.00 (0.00) n = 6
投与10日目 (反復投与)	100 mg	28.35 (17.82) n = 6	0.03 (0.02) n = 6
	400 mg	21.76 (15.52) n = 6	0.01 (0.00) n = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.3.6 より作成>

4) DM-6703

用量、反復投与による血漿中 DM-6703 の薬物動態パラメータ及び性差への影響を表 2.7.6.2.2-23～表 2.7.6.2.2-26 に示した。

表 2.7.6.2.2-23 反復投与による血漿中 DM-6703 の薬物動態パラメータへの影響-1
(用量別, 標準食男性)

検体採取日	デラマニド投与量 [比 ^a]	幾何平均 (CV%)			
		C _{max} (ng/mL) [比 ^a]	AUC _{24h} (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _t (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _∞ (ng·h/mL) [比 ^a]
投与1日目 (単回投与)	100 mg [1]	計算せず	計算せず	計算せず	計算せず
	400 mg [4]	2.197 (49.2) n = 6 [計算不可]	計算せず	255.1 (104.7) n = 6 [計算不可]	642.6 (33.6) n = 6 [計算不可]
投与10日目 (反復投与)	100 mg [1]	5.682 (32.5) n = 6 [1]	119.1 (27.6) n = 6 [1]	該当せず	該当せず
	400 mg [4]	13.55 (84.4) n = 5 [2.38]	300.3 (82.5) n = 5 [2.52]	該当せず	該当せず

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及び CV (%) の算出に使用した非 0 値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.4.1 より作成>

表 2.7.6.2.2-24 反復投与による血漿中 DM-6703 の薬物動態パラメータへの影響-2
(用量別, 標準食男性)

検体採取日	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	72.00 (72.00 - 72.00) (n = 1)	計算せず
	400 mg	72.00 (48.00 - 96.00) n = 5	132.92 (23.21) n = 3
投与10日目 (反復投与)	100 mg	48.00 (24.00 - 48.00) n = 6	150.48 (30.03) n = 6
	400 mg	24.07 (4.00 - 48.00) n = 5	151.24 (24.98) n = 4

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.4.2 より作成>

表 2.7.6.2.2-25 反復投与による血漿中 DM-6703 の薬物動態パラメータへの影響-1
(用量別, 標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量 [比 ^a]	幾何平均 (CV%)			
		C _{max} (ng/mL) [比 ^a]	AUC _{24h} (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _t (ng·h/mL) [比 ^a]	AUC _∞ (ng·h/mL) [比 ^a]
投与1日目 (単回投与)	100 mg [1]	1.447 (18.9) n = 6 [1]	計算せず	137.2 (59.0) n = 6 [1]	426.8 (7.6) n = 2 [1]
	400 mg [4]	4.332 (46.2) n = 6 [2.99]	計算せず	776.3 (89.7) n = 6 [5.66]	1002 (73.7) n = 6 [2.35]
投与10日目 (反復投与)	100 mg [1]	10.69 (27.6) n = 6 [1]	228.6 (26.2) n = 6 [1]	該当せず	該当せず
	400 mg [4]	21.58 (79.7) n = 6 [2.02]	431.6 (55.6) n = 6 [1.89]	該当せず	該当せず

^a 最低用量に対する比率

n : 幾何平均及びCV (%) の算出に使用した非0値の数

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.4.3 より作成>

表 2.7.6.2.2-26 反復投与による血漿中 DM-6703 の薬物動態パラメータへの影響-2
(用量別, 標準食女性)

検体採取日	デラマニド投与量	中央値 (範囲)	算術平均値 (標準偏差)
		t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
投与1日目 (単回投与)	100 mg	96.04 (72.00 - 144.03) n = 4	137.33 (25.90) n = 2
	400 mg	96.00 (72.00 - 264.00) n = 6	115.75 (15.61) n = 6
投与10日目 (反復投与)	100 mg	48.00 (24.00 - 48.00) n = 6	135.96 (24.95) n = 6
	400 mg	24.00 (12.07 - 95.00) n = 6	137.19 (22.49) n = 6

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 11.4.1.4.4.4 より作成>

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

予試験では、全 16 例（男性）がデラマニド 400 mg 又はプラセボを単回投与された。

本試験では、単回投与セッションで全 36 例（男女各 18 例）がデラマニド（100 mg 又は 400 mg）又はプラセボを単回投与され、そのうち 34 例（94.4%）が引き続き反復投与セッションの投与 10 日目まで、治験薬を投与された。2 例（プラセボ投与男性、デラマニド 400 mg 投与男性）が、単回投与後に本試験を中止した。また、別の 2 例（プラセボ投与女性、デラマニド 400 mg 投与男性）も本試験を中止したものの、治験実施計画書に規定されたすべての投与を完了していた。

ii) 有害事象

予試験及び本試験の有害事象を表 2.7.6.2.2-27 及び表 2.7.6.2.2-28 にそれぞれ示した。

予試験において、16 例中 10 例（62.5%）に有害事象が発現した。最もよく見られた有害事象は、処置後局所反応及び ALT 増加であり、プラセボ投与の高脂肪食男性全 2 例及びプラセボ投与の標準食男性全 2 例で発現した。

本試験において、36 例中 33 例（91.7%）に有害事象が発現した。最もよく見られた有害事象は、処置後局所反応が 20 例及び頭痛が 19 例であった。プラセボ投与で最もよく見られた有害事象は、男性では処置後局所反応（4 例）、女性では頭痛（5 例）であった。デラマニド 100 mg 投与で最もよく見られたのは、男性では処置後局所反応（4 例）、女性では頭痛（4 例）であった。デラマニド 400 mg 投与で最もよく見られた有害事象は、男性では処置後局所反応及び浮動性めまい（各 3 例）、女性では恶心、処置後局所反応及び頭痛（各 4 例）であった。

表 2.7.6.2.2-27 有害事象及び副作用（予試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				副作用			
	プラセボ群		400mg群		プラセボ群		400mg群	
	高脂肪食 (n = 2)	標準食 (n = 2)	高脂肪食 (n = 6)	標準食 (n = 6)	高脂肪食 (n = 2)	標準食 (n = 2)	高脂肪食 (n = 6)	標準食 (n = 6)
全事象 ^a	2 100.0	2 100.0	2 33.3	4 66.7		2 100.0		2 33.3
胃腸障害				2 33.3 1 16.7 1 16.7				
腹部不快感								
口唇炎								
感染症および寄生虫症				1 16.7 1 16.7				
鼻咽頭炎								
傷害、中毒および処置合併症	2 100.0		1 16.7					
処置後局所反応	2 100.0		1 16.7					
臨床検査		2 100.0 2 100.0		1 16.7 1 16.7		2 100.0 2 100.0		1 16.7 1 16.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加								
神経系障害		1 50.0 1 50.0		1 16.7 1 16.7				1 16.7 1 16.7
浮動性めまい								
呼吸器、胸郭および継隔障害	1 50.0	1 50.0 1 50.0	1 16.7					
鼻出血	1 50.0							
咽喉頭疼痛	1 50.0		1 16.7					

事象名 : MedDRA ver 7.0

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も 1 症例として数えた。

治験薬との関連性を「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連があるかもしれない」, 「おそらく関連なし」, 「不明」, 「関連なし」の 6 分類で判定した。

「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連があるかもしれない」, 「不明」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 12.2.2.1 より作成>

表 2.7.6.2.2-28 有害事象（本試験）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象					
	プラセボ群		100 mg群		400 mg群	
	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)
全事象 ^a	6 100.0	5 83.3	5 83.3	5 83.3	6 100.0	6 100.0
耳および迷路障害			1 16.7	1 16.7		
耳痛			1 16.7	1 16.7		
眼障害				1 16.7	2 33.3	1 16.7
眼痛						1 16.7
眼部腫脹						1 16.7
乾性角結膜炎				1 16.7		
霧視					2 33.3	
胃腸障害	2 33.3	5 83.3	2 33.3	4 66.7	2 33.3	4 66.7
腹部不快感				1 16.7		
腹痛	1 16.7	1 16.7	1 16.7	2 33.3		1 16.7
上腹部痛			1 16.7			
腹部硬直	1 16.7					1 16.7
腸雜音異常						1 16.7
便秘					1 16.7	1 16.7
下痢			1 16.7			2 33.3
口唇潰瘍		1 16.7		1 16.7		
口腔内潰瘍形成		1 16.7		1 16.7		
悪心	1 16.7	3 50.0	1 16.7	2 33.3	1 16.7	4 66.7
歯痛				1 16.7		
全身障害および投与局所様態	1 16.7	2 33.3	1 16.7	2 33.3	2 33.3	2 33.3
カニューレ挿入部位反応	1 16.7		1 16.7			1 16.7
胸部不快感		1 16.7				
胸痛				1 16.7		
熱感			1 16.7	1 16.7	1 16.7	
疼痛					1 16.7	
発熱						1 16.7
感染症および寄生虫症	1 16.7	3 50.0	2 33.3	1 16.7	1 16.7	2 33.3
毛包炎				1 16.7		
単純ヘルペス		1 16.7				
鼻咽頭炎		2 33.3	2 33.3		1 16.7	1 16.7
軟部組織感染						1 16.7
歯感染	1 16.7					
傷害、中毒および処置合併症	4 66.7	3 50.0	4 66.7	4 66.7	3 50.0	5 83.3
水疱				1 16.7		
挫傷		1 16.7				
擦過傷		1 16.7				
処置後局所反応	4 66.7	2 33.3	4 66.7	3 50.0	3 50.0	4 66.7
皮膚裂傷						1 16.7
臨床検査	2 33.3				1 16.7	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 33.3				1 16.7	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 16.7					
代謝および栄養障害						1 16.7
低血糖症						1 16.7
筋骨格系および結合組織障害	1 16.7	4 66.7	1 16.7	1 16.7	1 16.7	4 66.7
関節痛		3 50.0	1 16.7			
背部痛	1 16.7			1 16.7		1 16.7
四肢不快感					1 16.7	
筋痙攣					2 33.3	
筋骨格系胸痛			1 16.7			1 16.7
筋骨格不快感						2 33.3
四肢痛						1 16.7
頸痛						1 16.7

表 2.7.6.2.2-28 有害事象（本試験）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象					
	プラセボ群		100 mg群		400 mg群	
	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)
神経系障害						
浮動性めまい	3 1	50.0 16.7	5 1	83.3 16.7	2 33.3	4 66.7
頭部不快感						4 66.7
頭痛					2 33.3	2 33.3
感覺減退					1 16.7	1 16.7
傾眠					2 33.3	4 66.7
振戦					1 16.7	2 33.3
精神障害						
現実感消失			1 16.7			2 33.3
神経過敏						1 16.7
パニック発作			1 16.7			1 16.7
生殖系および乳房障害						
無月経			4 1	66.7 16.7		3 50.0
月経困難症						3 50.0
月経周期延長			4 1	66.7 16.7		1 16.7
腫分泌物					1 16.7	
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽			2 2	33.3 33.3	4 66.7	4 66.7
鼻出血					3 50.0	2 33.3
咽喉頭疼痛			2 1	33.3 16.7	2 33.3	1 16.7
鼻漏					1 16.7	3 50.0
くしゃみ						1 16.7
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	1 1	16.7 16.7	1 1	16.7 16.7	2 1	33.3 16.7
冷汗						1 16.7
多汗症						
そう痒症					1 16.7	
発疹			1 1	16.7 16.7	1 16.7	2 33.3
全身性皮疹						1 16.7
そう痒性皮疹					1 16.7	
皮膚刺激				1 16.7		1 16.7
血管障害						
ほてり	1 1	16.7 16.7				2 33.3
						2 33.3

事象名 : MedDRA ver 7.0

a 複数の器官別大分類で見られた場合も 1 症例として数えた。

単回投与期及び反復投与期の合計。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 12.2.2.2 より作成>

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

予試験及び本試験の副作用を表 2.7.6.2.2-27 及び表 2.7.6.2.2-29 にそれぞれ示した。

予試験で副作用を発現した被験者は 4 例のみであり、いずれも標準食男性であった。その内訳は、ALT 増加が 3 例（プラセボ群の 2 例及びデラマニド群の 1 例）、浮動性めまいが 1 例（デラマニド群）であった。

本試験では、プラセボ群の被験者に 2 例以上発現した副作用はなかった。デラマニド 100 mg 投与で最もよく見られた副作用は頭痛であり、女性 3 例に発現した。その他 2 例以上に発現し

た副作用はなかった。デラマニド 400 mg 投与で最もよく見られた副作用は、男性で浮動性めまい（3 例），霧視，頭痛及び感覚減退（各 2 例），女性では恶心（3 例），浮動性めまい，頭痛，感覚減退及びほてり（各 2 例）であり、その他 2 例以上に発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.2.2-29 副作用（本試験）

MedDRA	副作用					
	プラセボ群		100 mg群		400 mg群	
	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)
発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数	発現 % 例数	発現 例数
全事象 ^a	2 33.3	3 50.0	2 33.3	4 66.7	4 66.7	4 66.7
耳および迷路障害						
耳痛						
眼障害					2 33.3	1 16.7
眼痛					1 16.7	1 16.7
眼部腫脹					1 16.7	1 16.7
乾性角結膜炎						
霧視					2 33.3	
胃腸障害	1 16.7	2 33.3		2 33.3	1 16.7	3 50.0
腹部不快感				1 16.7		
腹痛		1 16.7		1 16.7		
上腹部痛						
腹部硬直	1 16.7					
腸雜音異常						1 16.7
便秘					1 16.7	
下痢					1 16.7	1 16.7
口唇潰瘍						
口腔内潰瘍形成						
恶心		1 16.7		1 16.7		3 50.0
歯痛						
全身障害および投与局所様態					2 33.3	
カニューレ挿入部位反応						
胸部不快感						
胸痛						
熱感					1 16.7	
疼痛					1 16.7	
発熱						
感染症および寄生虫症						
毛包炎						
単純ヘルペス						
鼻咽頭炎						
軟部組織感染						
歯感染						
傷害、中毒および処置合併症						
水疱						
挫傷						
擦過傷						
処置後局所反応						
皮膚裂傷						
臨床検査						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						
代謝および栄養障害						
低血糖症						

表 2.7.6.2.2-29 副作用（本試験）（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用					
	プラセボ群		100 mg群		400 mg群	
	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)	男性 (n = 6)	女性 (n = 6)
全事象 ^a	2 33.3	3 50.0	2 33.3	4 66.7	4 66.7	4 66.7
筋骨格系および結合組織障害 関節痛 背部痛 四肢不快感 筋痙攣 筋骨格系胸痛 筋骨格不快感 四肢痛 頸痛		1 16.7				2 33.3
		1 16.7				1 16.7
		1 16.7				1 16.7
神経系障害 浮動性めまい 頭部不快感 頭痛 感覺減退 傾眠 振戦	1 16.7	1 16.7	1 16.7	3 50.0	4 66.7	4 66.7
		1 16.7	1 16.7	3 50.0	3 50.0	2 33.3
		1 16.7	1 16.7	1 16.7	2 33.3	1 16.7
		1 16.7		2 33.3	2 33.3	2 33.3
		1 16.7		1 16.7	1 16.7	
精神障害 現実感消失 神経過敏 パニック発作						
生殖系および乳房障害 無月経 月経困難症 月経周期延長 膿分泌物				1 16.7		
				1 16.7		
呼吸器、胸郭および縦隔障害 咳嗽 鼻出血 咽喉頭疼痛 鼻漏 くしゃみ						
皮膚および皮下組織障害 脱毛症 冷汗 多汗症 そう痒症 発疹 全身性皮疹 そう痒性皮疹 皮膚刺激	1 16.7	1 16.7 1 16.7	1 16.7 1 16.7			1 16.7
		1 16.7	1 16.7			1 16.7
血管障害 ほてり	1 16.7	1 16.7				2 33.3
	1 16.7					2 33.3

事象名 : MedDRA ver 7.0

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も 1 症例として数えた。

単回投与期及び反復投与期の合計。

治験薬との関連性を「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連があるかもしれない」, 「おそらく関連なし」, 「不明」, 「関連なし」の 6 分類で判定した。

「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連があるかもしれない」, 「不明」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.1-02 : CSR 12.2.2.4 より作成>

iv) 死亡, その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

本試験で 1 例 (400 mg 反復男性) が ALT 増加の発現により治験薬の投与を中止した。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の発現はなかった。

vii) 臨床検査

治験期間を通しての臨床検査値

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある臨床検査値の変動は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常は認められなかった。

viii) バイタルサイン及び体重

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

ix) 心電図検査

臨床的に問題となる可能性のある心電図検査結果の異常は認められなかった。

予試験では、2 例 (400 mg 標準食男性) に境界域の QTcB (431～450 msec) が認められた。いずれの被験者も QTcB の 30 msec 超の変動を認めた。予試験全体では、9 例に 30 msec 超の QTcB が認められた。またプラセボ投与の高脂肪食男性を除いたすべてのグループで 1 例以上に 30 msec 超の QTcF の変動が認められた。

本試験では、3 例 (デラマニド 100 mg 投与男性 1 例, デラマニド 400 mg 投与男性及びデラマニド 400 mg 投与女性の各 1 例) に QTcB の延長が認められた。QTcB 延長を認めた 3 例以外の 4 例に境界域の QTcB (男性: 431～450 msec, 女性: 451～470 msec) が認められた。30 msec 超の QTcB は、いずれのグループでも男女各 1 例以上に認められた。デラマニド 400 mg 投与男性 1 例に QTcF の延長が認められた。QTcF 延長を認めた 1 例以外の 2 例に境界域の QTcF (男性: 431～450 msec, 女性: 451～470 msec) が認められた。30 msec 超の QTcF は、いずれのグループでも男女各 1 例以上に認められた。また、デラマニド 400 mg 投与女性 1 例に 60 msec 超の QTcF の変動が認められた。

全体を通じて QT が 500 msec 超であった被験者はいなかった。

(f) 結論

デラマニド 400 mg 投与後のデラマニドの全身曝露量は、標準食後投与と比較して、高脂肪食

後投与で明らかに増加したことから、標準食後と比較して高脂肪食後で経口の生物学的利用率が上昇することが示唆された。

全般的に、用量増加に伴うデラマニドの全身曝露量の増加率は用量の増加より小さかったことから、デラマニドの吸収過程に限界があることが示唆された。

デラマニド 100 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の、デラマニド濃度について、明らかな累積が認められた。

安全性の結果より、本治験において、健康成人にデラマニド 100 mg 及び 400 mg を単回又は反復投与した際の忍容性が認められた。また、安全性への食事の影響は認められなかった。プラセボ投与及びデラマニド 100 mg 投与と比較して、デラマニド 400 mg 投与で有害事象の発現頻度が高かった。

2.7.6.2.3 反復投与試験（日本）（242-■-001 試験、添付資料番号 5.3.3.1-03）【評価資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性を対象にデラマニド 100, 200, 400 mg を単回経口投与し、投与 7 日後から 10 日間反復経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	反復投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	日本人健康成人男性
選択基準	<p>1) 年齢：20 歳以上、40 歳未満（同意取得時点）</p> <p>2) 性別：男</p> <p>3) 人種：日本人</p> <p>4) $BMI = \frac{\text{体重 (kg)}}{\text{身長 (m)}^2}$ が 17.6 以上 26.4 未満の者</p> <p>5) 治療を必要とした腎・肝・心血管系・内分泌系及び代謝性疾患の既往歴がない者</p> <p>6) スクリーニング検査の結果、以下の基準を満たす者</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床検査値 (AST, ALT, GGT, クレアチニン) が治験実施医療機関の基準値の上限以下、他の項目については、基準値に基づき、治験責任又は分担医師が健康と判断する者 座位の血圧・脈拍数が治験実施医療機関の基準値内 心電図検査において AV ブロックがなく、QTc, QRS 幅が治験実施医療機関の基準値内
除外基準	<p>1) 既存の薬剤に対して過敏症の既往歴又はその疑いがある者</p> <p>2) デラマニド錠の成分に対して過敏症の既往歴のある者</p> <p>3) 治験薬投与前 4 カ月以内に他の治験薬を使用した者</p> <p>4) 治験薬投与前 1 カ月以内に 200 mL, 3 カ月以内に 400 mL 又は 1 年以内に 1200 mL を超える献血等をした者</p> <p>5) 喫煙者又は禁煙後 3 カ月未満の者</p> <p>6) 治験薬投与前 2 週間以内にセント・ジョーンズ・ワートを含む製品、投与前 1 週間以内にグレープフルーツ及びその加工品を摂取した者</p> <p>7) 治験薬投与前 2 週間以内に治験薬以外の薬剤を使用した者</p> <p>8) 治験期間中に他院を受診する予定がある者</p> <p>9) アルコール依存者、薬物依存者又は乱用の経験がある者</p> <p>10) その他、治験責任医師等が安全の確保が困難と判断した者</p>
使用薬剤、ロット番号	<p>被験薬</p> <p>デラマニド 50 mg 錠、ロット番号：■■■■■</p>

項目	内容																							
	<p>対照薬 デラマニド 50 mg 錠と外観上識別不能なプラセボ錠、ロット番号： [REDACTED]</p>																							
用量及び投与方法	<p>下表の 3 ステップを設け、各ステップで 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例）に、単回経口投与し、投与 7 日後から 10 日間反復経口投与した。ステップごとに忍容性を確認した後、次ステップの反復投与を開始した。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ステップ</th> <th rowspan="2">用量</th> <th colspan="2">OPC-67683</th> <th rowspan="2">被験者数 (食事の種類)</th> <th rowspan="2">用法</th> </tr> <tr> <th>OPC</th> <th>PLC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>食後（標準食）</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>200 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>食後（標準食）</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>400 mg</td> <td>6</td> <td>2</td> <td>食後（標準食）</td> </tr> </tbody> </table> <p>OPC-67683 = デラマニド OPC : デラマニドを投与した群（以下、デラマニド群） PLC : プラセボを投与した群（以下、プラセボ群）</p> <p>各ステップでデラマニド 50 mg 錠又はプラセボ錠を 2~8 錠ずつ、標準食の朝食摂取後 30 分に単回経口投与し、投与 7 日後から標準食の朝食摂取後 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。</p>	ステップ	用量	OPC-67683		被験者数 (食事の種類)	用法	OPC	PLC	1	100 mg	6	2	食後（標準食）	2	200 mg	6	2	食後（標準食）	3	400 mg	6	2	食後（標準食）
ステップ	用量			OPC-67683				被験者数 (食事の種類)	用法															
		OPC	PLC																					
1	100 mg	6	2	食後（標準食）																				
2	200 mg	6	2	食後（標準食）																				
3	400 mg	6	2	食後（標準食）																				
投与期間	単回投与 + 投与 7 日後から 10 日間反復投与																							
目標被験者数	各ステップ 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例）, 合計 24 例																							
目標被験者数の設定根拠	臨床薬理試験として、安全性を確保し、かつ薬物動態の解析を可能とするために、必要最小限の被験者数として各ステップ 8 例（実薬 6 例/プラセボ 2 例）と設定した。統計手法による算出は行っていない。																							
評価項目	<p>薬物動態 デラマニド及び代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722) の血漿中及び尿中濃度、血漿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ、血漿中デラマニドの薬物動態の線形性、血漿中デラマニド及び代謝物の累積、尿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査、副腎機能検査、体重、バイタルサイン、心電図検査</p>																							
解析方法	<p>薬物動態</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血漿中デラマニド及び代謝物濃度 単回投与及び反復 10 日目の用量ごとの各採血時点での記述統計量を求めた。 2) 血漿中デラマニド及び代謝物の各種薬物動態パラメータ 単回投与及び反復 10 日目の用量ごとの記述統計量を求めた。 3) デラマニドの血漿中薬物動態の線形性 																							

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	<p>デラマニドの用量に対する C_{max}, AUC_{∞}, AUC_{24h}について、対数変換後に回帰式 (PK parameter values = $\alpha * Dose^{\beta}$) を用いて解析し、その傾き (β) の推定値と 95% 信頼区間を求めた。また、単回投与及び反復 10 日目のデラマニドの用量に対する C_{max}, C_{max}/D, AUC_{∞}, AUC_{∞}/D, AUC_{24h}, AUC_{24h}/D, CL/F, V_z/Fについて、全例の散布図、並びに平均値 \pm 標準偏差及び中央値の関係図を作成し、統計的な判断のみでなく、視覚的にも評価した。</p> <p>4) デラマニド及び代謝物の血漿中薬物動態の累積 予測累積係数, $R_{10,ac}$ (AUC_{24h}), $R_{10,ac}$ (C_{max}), $R_{10,ac}$ (C_{24h})について、用量ごとの記述統計量を求めた。</p> <p>5) 尿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ 単回投与及び反復 10 日目の用量ごとの記述統計量を求めた。</p>
治験実施医療機関	日本 1 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.3-1～表 2.7.6.2.3-3 に示した。

表 2.7.6.2.3-1 スクリーニング検査から単回試験日 6 日までの観察・検査等実施スケジュール

\時期		スクリーニング	入所日	観察日	投与日						
検査項目	\単回試験日	-21～-4	-2	-1	1	2	3	4	5	6	
被験者背景、身長、BMI	◆										
血清学的検査、薬物検査	◆										
治験薬投与					●						
安全性測定項目											
臨床検査（採血・採尿）	◆		◇			◇	△	△			
副腎機能検査（採血）	◆			◇		◇					
体重、体温	◆		◇		◇		◇				
血圧、脈拍数	◆		◇		◇,1,2,4,8,12	◇,1,2,4,6,8,12	◇	◇	◇	◇	◇
心電図検査	◆			1,2,4,6,8,12		1,2,4,6,8,12	◇	◇	◇	◇	◇
身体的徵候及び症状	◆		◇		◇,2,4,8,12		◇	◇	◇	◇	◇
有害事象					◀						
血漿中薬物濃度（採血）					◇,1,2,3,4,5,6,8,12	24	48	72	96	120	
尿中薬物濃度（蓄尿） ^{#1}					○,~4,~8,~12,~24	~24	~24	~24	~24	~24	
食事 ^{#2}		夕	標, 4~, 8~		標, 4~, 8~	3 食	3 食	3 食	3 食	3 食	

●：朝食後 30 分に投与する、◆：空腹時、◇：朝食前、△：朝食前に血液凝固能検査用に採血する、○：投与直前安全性測定項目及び血漿中薬物濃度に対応する数字は単回投与後時間を示す。

#1：投与直前の適切な時刻にコントロール尿を採取し、0～4、4～8、8～12、12～24 時間、2～6 日目は毎日 24 時間蓄尿させる。

#2：観察日及び投与日の朝食は標準食とし、検査採血後から始め投与 30 分前に終了する。昼食は投与後 4 時間、夕食は投与後 8 時間の検査採血後に取らせる。

その他の日の朝食（内容の指定なし）は検査採血後、昼夕食については医療機関の可能な時間に取らせる。

<資料番号 5.3.3.1-03：図 5.5-1>

表 2.7.6.2.3-2 反復投与前日から最終投与日までの観察・検査等実施スケジュール

\時期		反復前検査	反復投与日										
\単回試験日	\反復試験日	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
検査項目	-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
治験薬投与													
安全性測定項目													
臨床検査（採血・採尿）	◇							◇					
副腎機能検査（採血）	◇							◇					
体重、体温	◇	◇						◇					
血圧、脈拍数	◇	◇,1,2,4,8,12	◇,2,4	◇,2,4	◇,2,4	◇,1,2,4,8,12	◇,2,4	◇,2,4	◇,2,4	◇,2,4	◇,1,2,4,8,12		
心電図検査	1,2,4,6,8,12	1,2,4,6,8,12	2,4	2,4	2,4	1,2,4,6,8,12	2,4	2,4	2,4	2,4	1,2,4,6,8,12		
身体的徵候及び症状	◇	◇,4	◇,4	◇,4	◇,4	◇,4	◇,4	◇,4	◇,4	◇,4	◇,4		
有害事象	◀											▶	
血漿中薬物濃度（採血）	144	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○,1,2,3,4,5,6,8,12	
尿中薬物濃度（蓄尿） ^{#1}	~24											~4,~8,~12,~24	
食事 ^{#2}	標, 4~, 8~	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	

●：朝食後 30 分に投与する、◇：朝食前、○：投与直前

安全性測定項目に対応する数字は当日の投与後時間を、血漿中薬物濃度に対応する数字は単回又は当日の投与後時間を示す。

#1：反復 1 日目投与直前まで 24 時間、並びに反復 10 日目 0～4、4～8、8～12、12～24 時間に蓄尿させる。

#2：反復前検査日及び反復投与 10 日間の朝食は標準食とし、検査採血後から始め投与 30 分前に終了する。

昼食は投与後 4 時間、夕食は投与後 8 時間の検査採血後に取らせる。

<資料番号 5.3.3.1-03：図 5.5-2>

表 2.7.6.2.3-3 最終投与から終了時検査までの観察・検査等実施スケジュール

\時期																				退所時検査							終了時検査
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	34	36	38	40	42	44						
\単回試験日	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	27	29	31	33	35	37						
\反復試験日																											
安全性測定項目																											
臨床検査（採血・採尿）	◇																◇									◇	
副腎機能検査（採血）	◇																◇									◇	
体重、体温	◇																◇									◇	
血圧、脈拍数	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇					◇	
心電図検査	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇					◇	
身体的徵候及び症状	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	□	□	□	□	□	□
有害事象	←																→										
血漿中薬物濃度（採血）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	□	□	□	□	□	□
食事 ^{#1}	3食	朝							絶																		

◇：朝食前、○：投与直前と同時刻、□：投与直前時刻 ± 4 時間

#1：退所日の朝食まで医療機関にて用意又は指定する。食事内容は規定しないので外食を指定も可能とする。

時期は、朝食は検査採血後とし、昼夕食については医療機関の指定する時刻とする。

退所後は内容時刻共に規定はしないが、規則正しい食生活をおくらせる。終了時検査は朝食抜きで実施する。

<資料番号 5.3.3.1-03：図 5.5-3>

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

本治験では、各ステップの実施予定に合わせて、逐次、治験参加志願者から文書同意を取得してスクリーニング検査を実施した。文書同意が得られた延べ 73 例についてスクリーニング検査を実施し、各ステップ 11 例を入所させ、予備又は不適格等の 3 例を除き、二重盲検下で各ステップでプラセボを 2 例、デラマニドを 6 例に投与した。

ステップ 2 で 1 例（デラマニド群）が被験者の希望により反復投与 1 日目の投与後に中止した以外は、全 23 例が 10 日間反復投与後 27 日の終了時検査まで完了した。

(b) 解析したデータセット

治験薬が投与された全 24 例（各ステップ：デラマニド群 6 例、プラセボ群 2 例）を安全性解析対象とし、このうちデラマニド群 18 例を薬物動態解析対象とした。ただし、ステップ 2 の 1 例（デラマニド群）については、反復投与時のデータが得られなかったことから、薬物動態の反復投与に関する解析からは除外した。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

プラセボ群 6 例の年齢は 27.5 歳（平均値、以下同様）、身長は 169.2 cm、体重は 62.9 kg、BMI は 22.0 であった。

デラマニド群 100, 200, 400 mg 各 6 例の年齢は 26.8, 30.2, 25.3 歳、身長は 173.0, 168.8, 171.7 cm、体重は 65.4, 66.0, 64.4 kg、BMI は 21.8, 23.1, 21.8 であった。

群間で年齢を含めて体格に大きな差は見られなかった。

(d) 薬物動態

i) 血漿中薬物動態

1) デラマニド

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中デラマニド濃度の推移を図 2.7.6.2.3-1 及び図 2.7.6.2.3-2 に示した。

単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における平均血漿中デラマニド濃度は、各用量群で投与後 4 時間に速やかにピークに達した後、緩やかに減少した。

単回投与時の血漿中デラマニド濃度は、各用量群で投与後 1 時間から 5~6 例に認められ、反復 1 日目投与前（投与後 168 時間）でも 2~4 例に認められた（定量下限： $< 1.000 \text{ ng/mL}$ 、以下同様、全代謝物に共通）。反復投与開始後の血漿中デラマニド濃度は、各用量群で反復 2 日目投与前から全例に認められ、反復 23~25 日目（投与後 312~360 時間）に全例で定量下限未満になった。

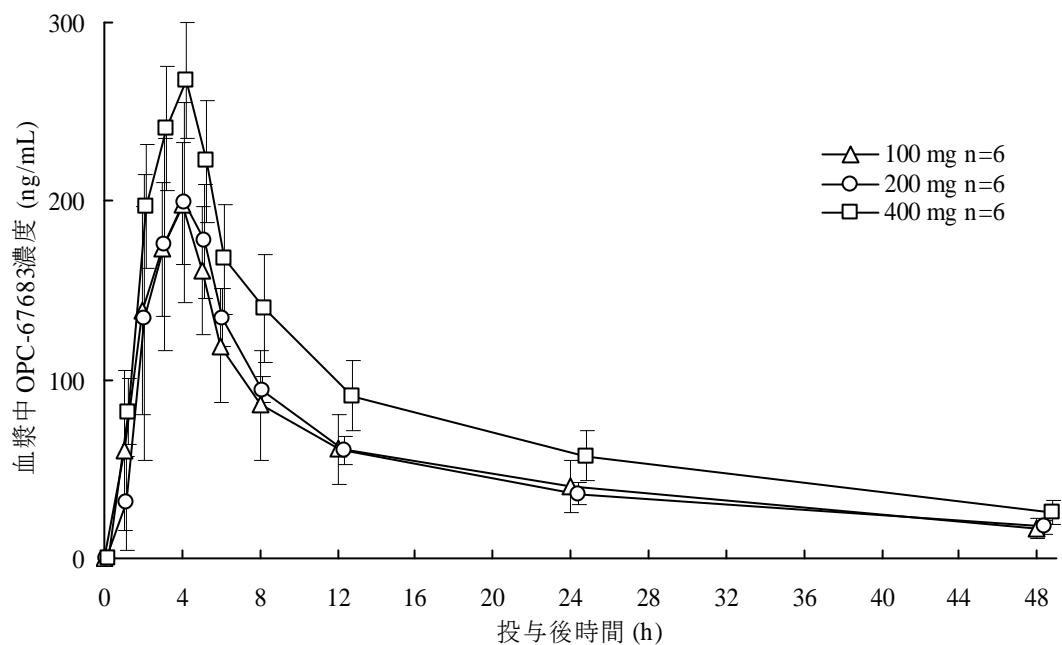


図 2.7.6.2.3-1 デラマニド単回経口投与時の血漿中デラマニド濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差, OPC-67683 = デラマニド

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-1>

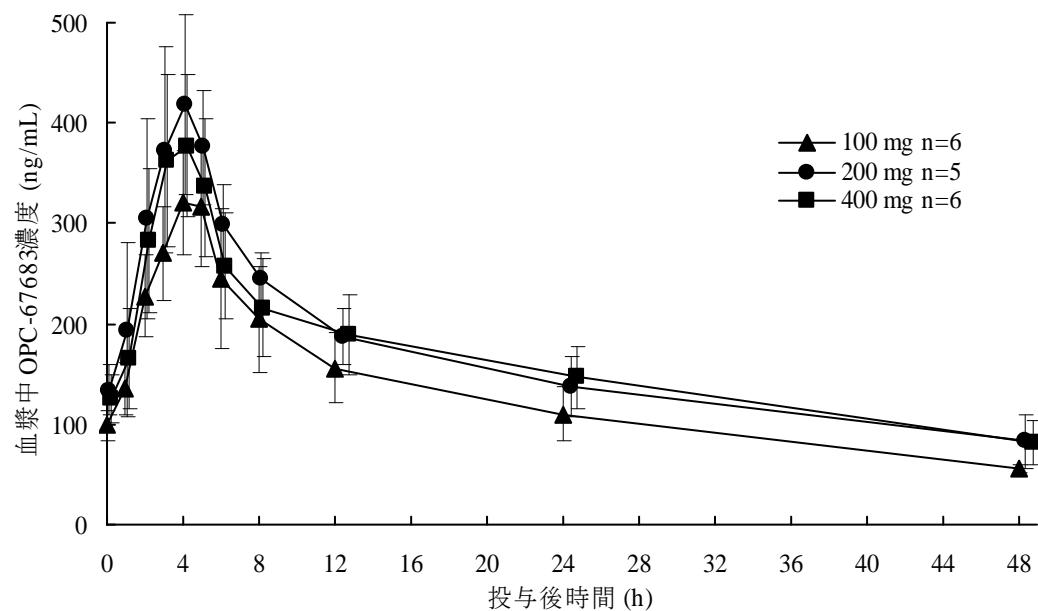


図 2.7.6.2.3-2 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中デラマニド濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差, OPC-67683 = デラマニド

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-2>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中デラマニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-4 に示した。

単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目のデラマニドの C_{max} 及び AUC_{24h} について、いずれも線形性は認められなかった。反復経口投与 10 日目のデラマニドの t_{max} 及び $t_{1/2,z}$ は各用量間及び単回投与時と大きな差はなかった。反復経口投与 10 日目の CL/F は用量増加に伴い増加し、単回投与時と大きな差はなかった。

表 2.7.6.2.3-4 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中デラマニドの薬物動態パラメータ

用量	時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)
100 mg	単回	201.13 ± 35.139 (6)	1898.2 ± 491.76 (6)	3138.7 ± 748.88 (6)	3190.8 ± 740.48 (6)	4.00 4.0-5.0 (6)
	反復10日目	327.73 ± 54.185 (6)	4207.5 ± 879.80 (6)	—	—	4.50 4.0-5.0 (6)
200 mg	単回	212.37 ± 57.072 (6)	1908.8 ± 298.26 (6)	3199.0 ± 554.26 (6)	3275.7 ± 572.28 (6)	4.50 2.0-5.0 (6)
	反復10日目	421.96 ± 84.885 (5)	5230.0 ± 848.03 (5)	—	—	4.00 3.0-5.0 (5)
400 mg	単回	267.75 ± 32.243 (6)	2754.3 ± 483.69 (6)	4754.3 ± 873.55 (6)	4815.0 ± 874.46 (6)	4.00 4.0-4.0 (6)
	反復10日目	384.57 ± 76.533 (6)	5015.7 ± 969.51 (6)	—	—	4.00 3.0-4.0 (6)
用量	時期	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	$CL/F/BW$ (L/h/kg)	V_z/F (L)	$V_z/F/BW$ (L/kg)
100 mg	単回	25.62 ± 9.03 (6)	32.747 ± 7.3766 (6)	0.51150 ± 0.073450 (6)	1241.7 ± 594.70 (6)	18.758 ± 6.7579 (6)
	反復10日目	26.38 ± 8.51 (6)	24.612 ± 4.8614 (6)	0.38550 ± 0.038760 (6)	971.83 ± 461.42 (6)	14.764 ± 4.9322 (6)
200 mg	単回	29.40 ± 5.51 (6)	62.675 ± 11.147 (6)	0.96325 ± 0.18695 (6)	2629.3 ± 495.83 (6)	40.078 ± 5.6100 (6)
	反復10日目	33.00 ± 3.42 (5)	39.134 ± 6.9092 (5)	0.57838 ± 0.072492 (5)	1870.6 ± 427.45 (5)	27.520 ± 4.1507 (5)
400 mg	単回	25.80 ± 3.70 (6)	85.518 ± 16.346 (6)	1.3468 ± 0.30217 (6)	3147.8 ± 545.27 (6)	49.272 ± 7.7657 (6)
	反復10日目	31.95 ± 10.14 (6)	82.005 ± 14.221 (6)	1.2862 ± 0.15287 (6)	3829.7 ± 1744.2 (6)	59.158 ± 21.486 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数) , - : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-1>

C_{24h} の平均値の推移から、デラマニドは各用量群で反復 10 日目 (17 日目) にはほぼ定常状態に達していた (図 2.7.6.2.3-15)。

標準食後デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中デラマニドの累積を表 2.7.6.2.3-5 に示した。

単回投与からの予測累積係数と反復 10 日目における C_{24h} の累積係数では大きな差がなかつたことから、累積はないことが示唆された。

表 2.7.6.2.3-5 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中デラマニドの累積

用量	予測累積係数	$R_{10,ac}(AUC_{24h})$	$R_{10,ac}(C_{max})$	$R_{10,ac}(C_{24h})$
100 mg	2.10 ± 0.51 (6)	2.25 ± 0.26 (6)	1.65 ± 0.14 (6)	2.92 ± 0.60 (6)
200 mg	2.32 ± 0.33 (6)	2.70 ± 0.23 (5)	1.98 ± 0.23 (5)	3.82 ± 0.40 (5)
400 mg	2.13 ± 0.21 (6)	1.82 ± 0.20 (6)	1.45 ± 0.21 (6)	2.63 ± 0.50 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-2>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量に対するデラマニドの C_{max} , AUC_{24h} , AUC_{∞} について、対数変換後に回帰式を用いて解析し、その傾き (β) の推定値と 95% 信頼区間を求めて表 2.7.6.2.3-6 に示した。

単回経口投与時の AUC_{∞} , AUC_{24h} , C_{max} , 並びに反復経口投与 10 日目の AUC_{24h} , C_{max} について、 β の 95% 信頼区間は 1 を含まなかったことから、いずれも線形性は認められなかった。

表 2.7.6.2.3-6 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目におけるデラマニド体内動態の線形性

	単回			反復10日目	
	AUC_{∞}	AUC_{24h}	C_{max}	AUC_{24h}	C_{max}
回帰直線 ^{#1)} の切片 (α)	6.595	6.173	4.283	7.772	5.309
傾き (β)	0.303	0.280	0.211	0.129	0.113
傾き (β) の95%信頼区間(上限)	0.490	0.469	0.384	0.300	0.288
(下限)	0.115	0.092	0.038	-0.042	-0.062

#1) $\log(Y_{ij}) = \alpha + \beta \cdot \log(X_i) + \varepsilon_{ij}$

X_i : i番目の用量 ($i=1,2,3$)

Y_{ij} : 用量 X_i の j 番目の被験者のパラメータ ($j=1,2,3,4,5,6$)

ε_{ij} : 個体誤差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-3>

2) DM-6704

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-3 及び図 2.7.6.2.3-4 に示した。

単回経口投与時の平均血漿中 DM-6704 濃度は、用量順に投与後 24, 48, 72 時間にピークに達した後、緩やかに減少した。また、反復経口投与 10 日目の平均血漿中 DM-6704 濃度は、用量順に投与後 4, 4, 24 時間にピークに達した後、緩やかに減少した。

単回投与時の血漿中 DM-6704 濃度は、各用量群で投与後 8~12 時間から認められ、100 mg 群では 6 日目（投与後 120 時間）に全例で定量下限未満となったが、200 及び 400 mg 群では 8 日目（投与後 168 時間）でも 1~3 例に認められた。反復投与開始後の血漿中 DM-6704 濃度は、各用量群で反復 2 日目投与前から全例に認められ、100 及び 200 mg 群では反復 27~31 日目（投与後 408~504 時間）に全例で定量下限未満となったが、400 mg 群では反復 37 日目（投与後 648 時間）でも 1 例に認められた。

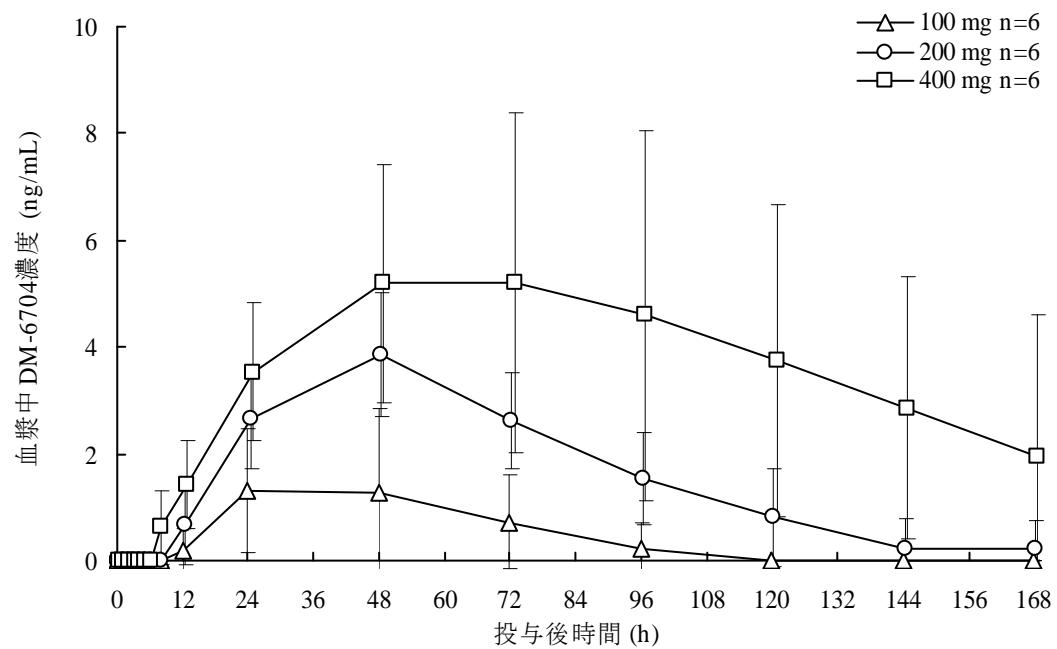


図 2.7.6.2.3-3 デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6704 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-3>

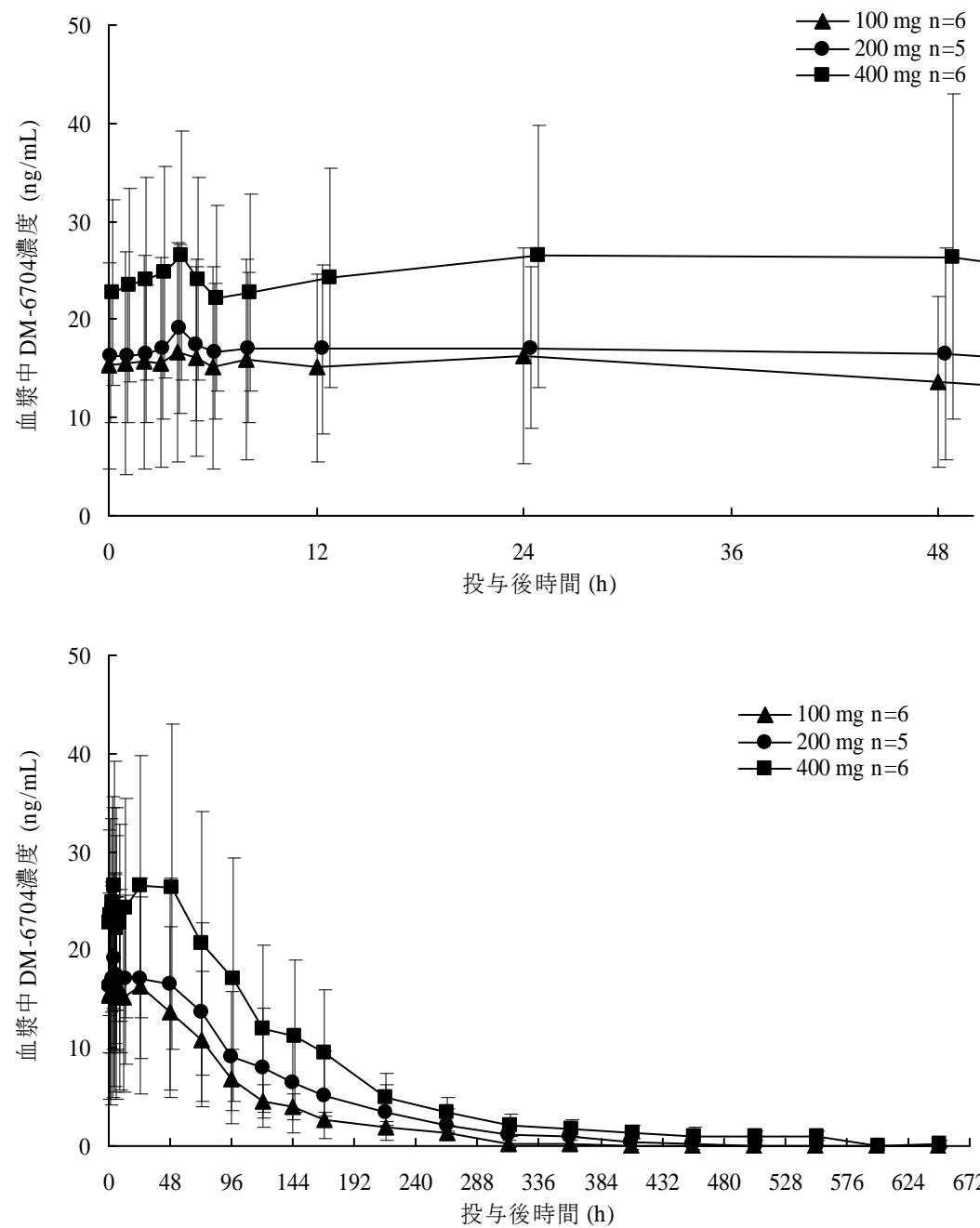


図 2.7.6.2.3-4 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6704 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-4 >

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6704 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-7 に示した。

表 2.7.6.2.3-7 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6704 の薬物動態パラメータ

用量	時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	単回	1.4900 [2]	9.2240 [2]	69.027 [2]	—	24.00	—
		± 1.4878 (6)	± 9.4853 (6)	± 86.014 (6)		24.0-48.0 (4)	
反復10日目		17.599	375.93	—	—	6.00	98.02
		± 11.955 (6)	± 246.17 (6)			4.0-48.0 (6)	± 37.36 (6)
200 mg	単回	3.9475	21.498	259.48	448.30	48.00	53.37
		± 1.0223 (6)	± 10.903 (6)	± 99.038 (6)	± 65.222 (3)	24.0-48.0 (6)	± 23.73 (3)
反復10日目		19.360	409.46	—	—	4.00	149.02
		± 9.3517 (5)	± 192.94 (5)			4.0-48.0 (5)	± 106.14 (5)
400 mg	単回	5.9262	34.433	610.25	1294.2	60.00	91.84
		± 2.8293 (6)	± 14.687 (6)	± 384.47 (6)	± 1207.0 (5)	48.0-96.0 (6)	± 83.55 (5)
反復10日目		28.708	587.85	—	—	24.00	198.65
		± 14.883 (6)	± 271.12 (6)			4.0-48.0 (6)	± 113.57 (6)

平均値 ± 標準偏差 [値が 0 の例数] (例数), — : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-4>

DM-6704 の C_{24h} の平均値は、各用量群で反復 1 日目（8 日目）から徐々に増加し、反復 10 日目（17 日目）でも定常状態に達しなかった（図 2.7.6.2.3-16）。

DM-6704 は反復投与 10 日目でも定常状態に達しなかったことから、累積を評価することはできなかった。

3) DM-6705

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-5 及び図 2.7.6.2.3-6 に示した。

単回経口投与時の平均血漿中 DM-6705 濃度は、用量順に投与後 5, 4, 24 時間にピークに達した後、極めて緩やかに減少した。また、反復経口投与 10 日目の平均血漿中 DM-6705 濃度は、用量順に投与後 8, 4, 4 時間にピークに達した後、極めて緩やかに減少した。

単回投与時の血漿中 DM-6705 濃度は、各用量群で投与後 2 時間から 2~6 例に認められ、8 日目（投与後 168 時間）でも全例に認められた。反復投与開始後の血漿中 DM-6705 濃度は、各用量群で反復 2 日目投与前から反復 37 日目（投与後 648 時間）まで全例に認められた。

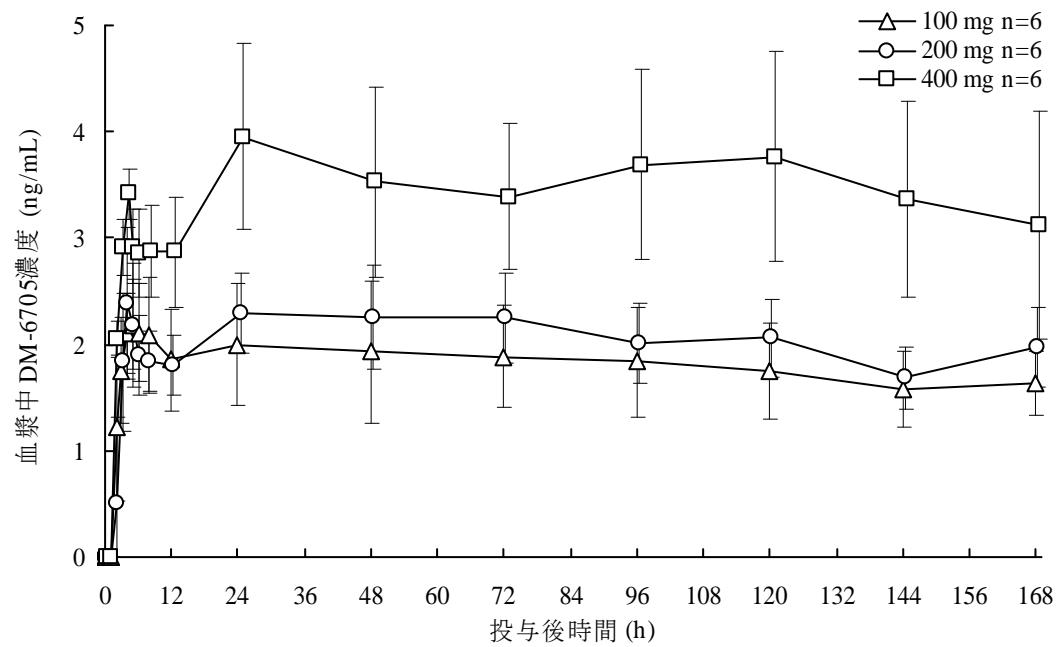


図 2.7.6.2.3-5 デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6705 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-5 >

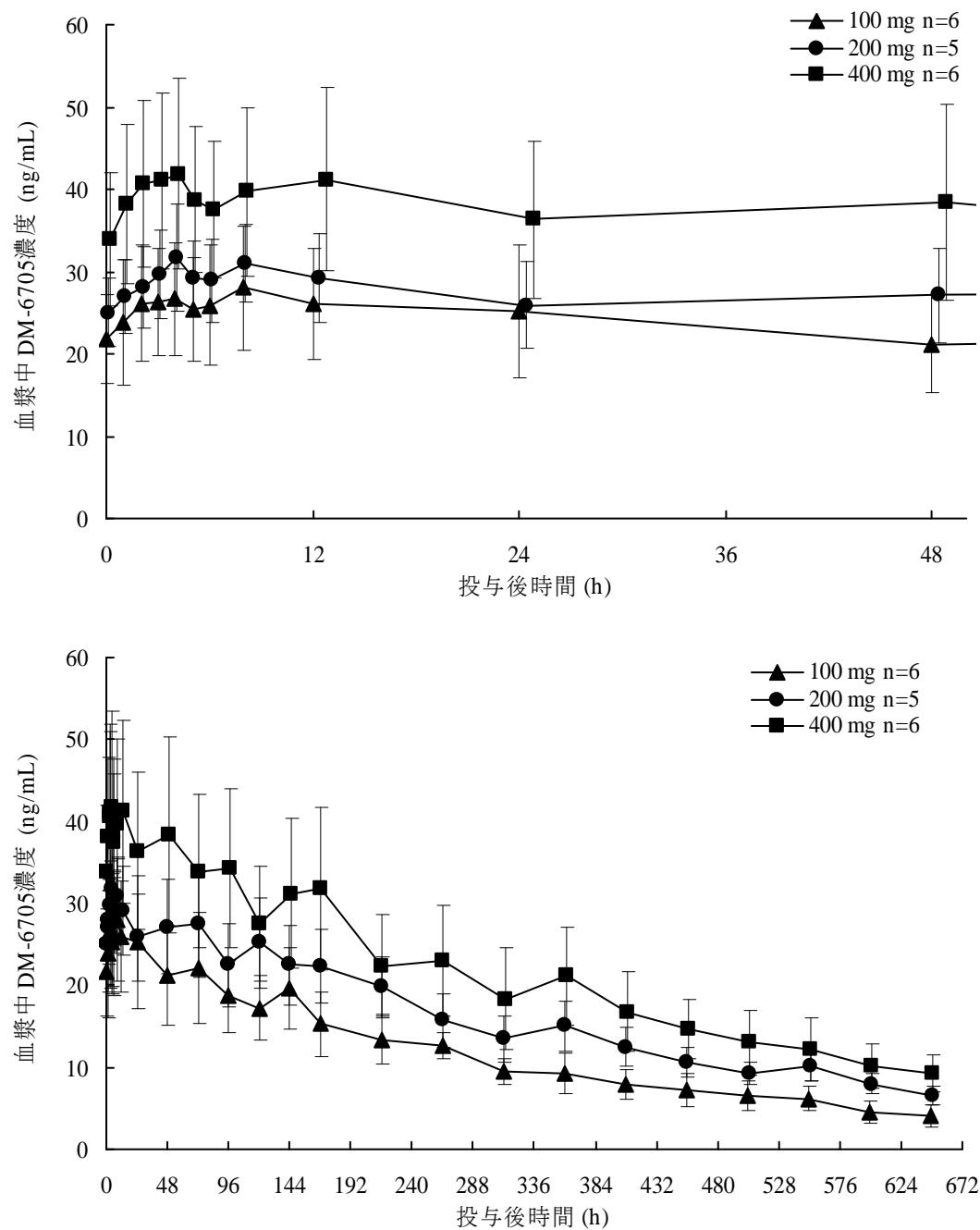


図 2.7.6.2.3-6 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6705 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-6>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6705 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-8 に示した。

表 2.7.6.2.3-8 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6705 の薬物動態パラメータ

用量	時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	単回	2.3180	43.477	302.30	4297.9	7.00	1601.12
		± 0.42140 (6)	± 10.500 (6)	± 77.793 (6)	± 7948.8 (6)	4.0-48.0 (6)	± 3110.22 (6)
	反復10日目	28.203	621.18	—	—	8.00	215.40
200 mg		± 7.4171 (6)	± 171.53 (6)			8.0-12.0 (6)	± 102.15 (6)
	単回	2.5360	43.507	340.53	3926.2	14.00	1157.68
		± 0.69283 (6)	± 7.8602 (6)	± 61.401 (6)	± 3942.7 (6)	4.0-72.0 (6)	± 1109.41 (6)
400 mg	反復10日目	32.356	682.92	—	—	4.00	157.22
		± 5.8925 (5)	± 122.57 (5)			4.0-12.0 (5)	± 40.70 (5)
	単回	4.1512	70.878	581.37	1468.6	24.00	228.13
反復10日目		± 0.74465 (6)	± 11.823 (6)	± 134.93 (6)	± 721.72 (4)	4.0-120.0 (6)	± 171.59 (4)
		44.328	940.15	—	—	8.00	277.65
		± 11.688 (6)	± 240.59 (6)			2.0-48.0 (6)	± 101.59 (6)

平均値 ± 標準偏差 (例数) , − : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-5>

DM-6705 の C_{24h} の平均値は、各用量群で反復 1 日目 (8 日目) から徐々に増加し、反復 10 日目 (17 日目) でも定常状態に達しなかった (図 2.7.6.2.3-17)。

DM-6705 は反復投与 10 日目でも定常状態に達しなかったことから、累積を評価することはできなかった。

4) DM-6706

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-7 及び図 2.7.6.2.3-8 に示した。

単回経口投与時の平均血漿中 DM-6706 濃度は、100 及び 200 mg 群では投与後 72 時間、400 mg 群では投与後 120 時間にピークに達した後、極めて緩やかに減少した。また、反復経口投与 10 日目の平均血漿中 DM-6706 濃度は、用量順に投与後 72, 48, 48 時間にピークに達した後、極めて緩やかに減少した。

単回投与時の血漿中 DM-6706 濃度は、各用量群で投与後 24 時間から 1~5 例に認められ、8 日目 (投与後 168 時間) でも 1~6 例に認められた。反復投与開始後の血漿中 DM-6706 濃度は、各用量群で反復 2 日目投与前から全例に認められ、反復 37 日目 (投与後 648 時間) でも 4~6 例に認められた。

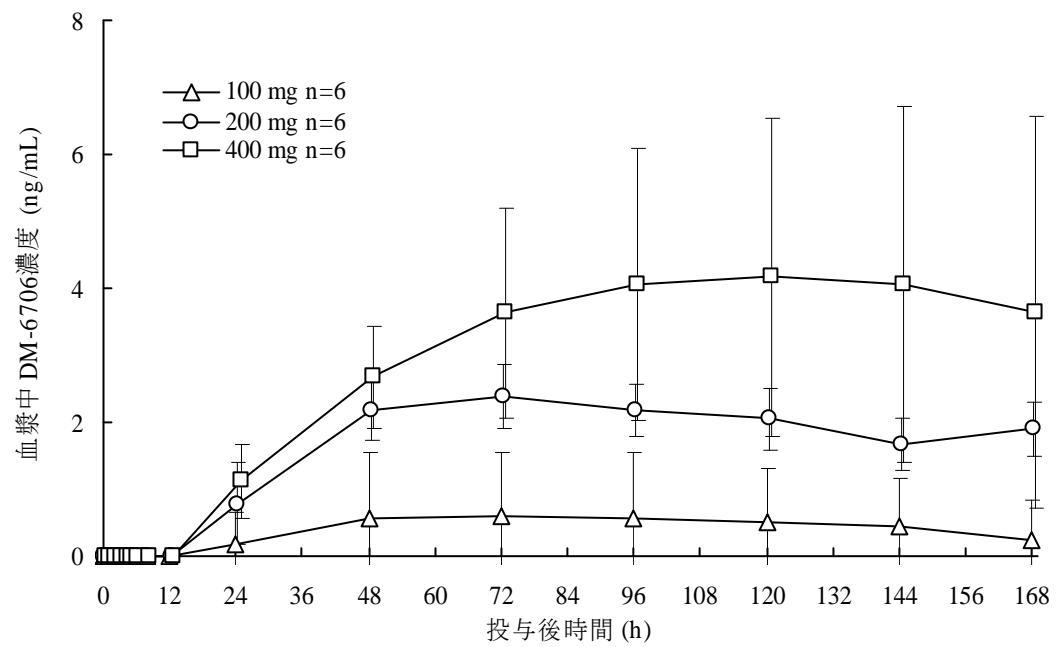


図 2.7.6.2.3-7 デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6706 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-7>

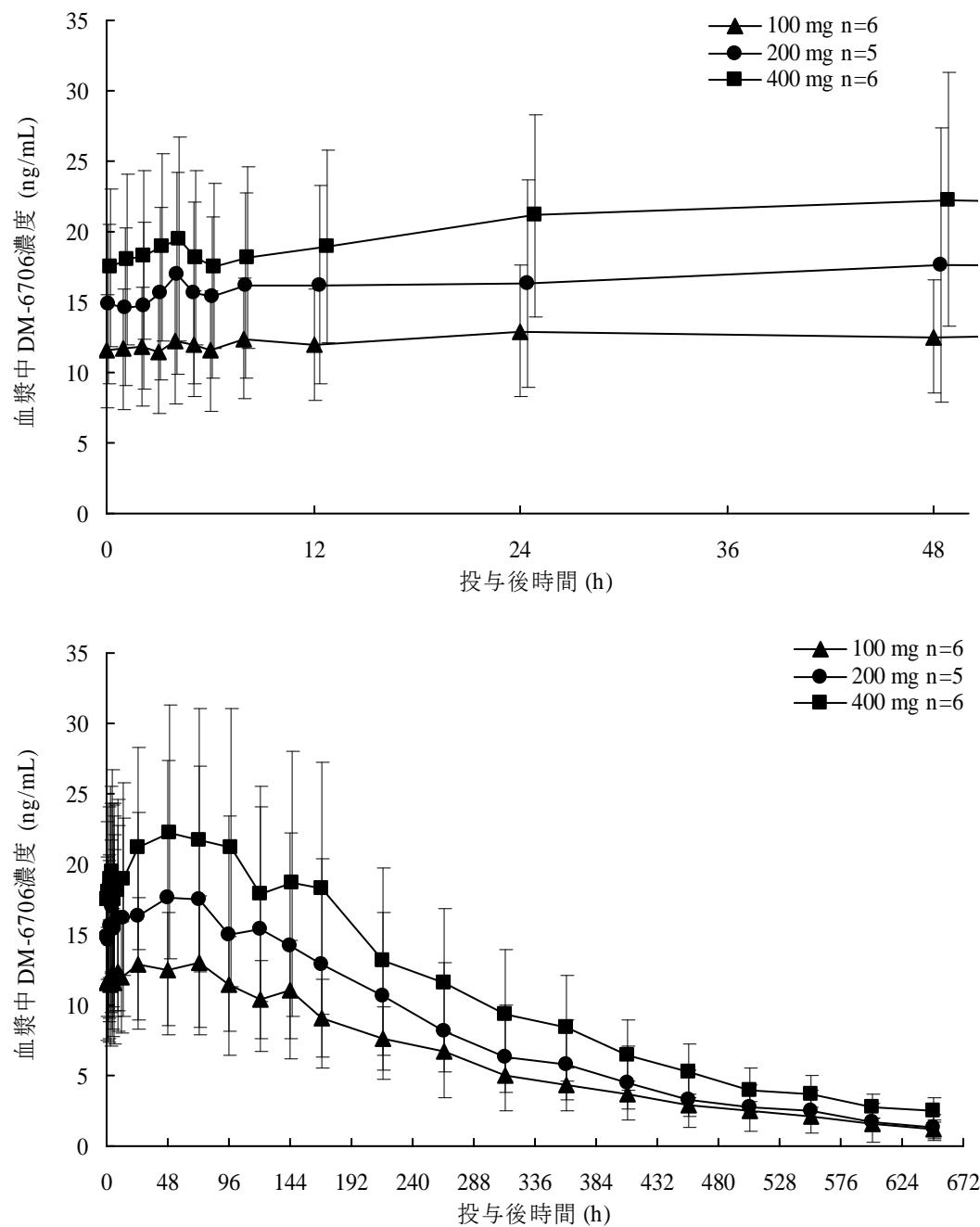


図 2.7.6.2.3-8 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6706 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-8>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6706 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-9 に示した。

表 2.7.6.2.3-9 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6706 の薬物動態パラメータ

用量	時期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2,z} (h)
100 mg	単回	0.77050 [3]	1.1200 [5]	66.603 [3]	536.40	72.00	117.80
		± 0.96057 (6)	± 2.7434 (6)	± 116.12 (6)	—	(1) 48.0-144.0 (3)	— (1)
	反復10日目	13.511	293.30	—	—	16.00	162.12
200 mg		± 4.7242 (6)	± 101.18 (6)			4.0-96.0 (6)	± 36.27 (6)
	単回	2.4020	4.7020 [2]	287.92	2832.9	72.00	917.87
		± 0.47798 (6)	± 3.6579 (6)	± 59.518 (6)	± 2332.3 (6)	48.0-72.0 (6)	± 905.43 (6)
400 mg	反復10日目	18.238	384.12	—	—	4.00	147.08
		± 9.4326 (5)	± 163.07 (5)			4.0-48.0 (5)	± 32.89 (5)
	単回	4.4760	6.7320 [1]	509.45	958.55	96.00	139.60
		± 2.7318 (6)	± 3.3764 (6)	± 256.65 (6)	± 514.23 (4)	48.0-167.9 (6)	± 59.35 (4)
	反復10日目	23.595	460.72	—	—	48.00	181.08
		± 9.8536 (6)	± 159.29 (6)			24.0-96.0 (6)	± 26.55 (6)

平均値 ± 標準偏差 [値が 0 の例数] (例数), — : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-6>

DM-6706 の C_{24h} の平均値は、各用量群で反復 1 日目（8 日目）から徐々に増加し、反復 10 日目（17 日目）でも定常状態に達しなかった（図 2.7.6.2.3-18）。

DM-6706 は反復投与 10 日目でも定常状態に達しなかったことから、累積を評価することはできなかった。

5) DM-6717

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6717 濃度は、全例のすべての採血時点での定量下限未満であった。そこで反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6717 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-9 に示した。

反復経口投与 10 日目の平均血漿中 DM-6717 濃度は、用量順に投与後 144, 216, 168 時間にピークに達した後、極めて緩やかに減少した。

反復投与開始後の血漿中 DM-6717 濃度は、各用量群で反復 9~10 日目投与前から 1~2 例に認められ、反復 37 日目（投与後 648 時間）でも 1~4 例に認められた。

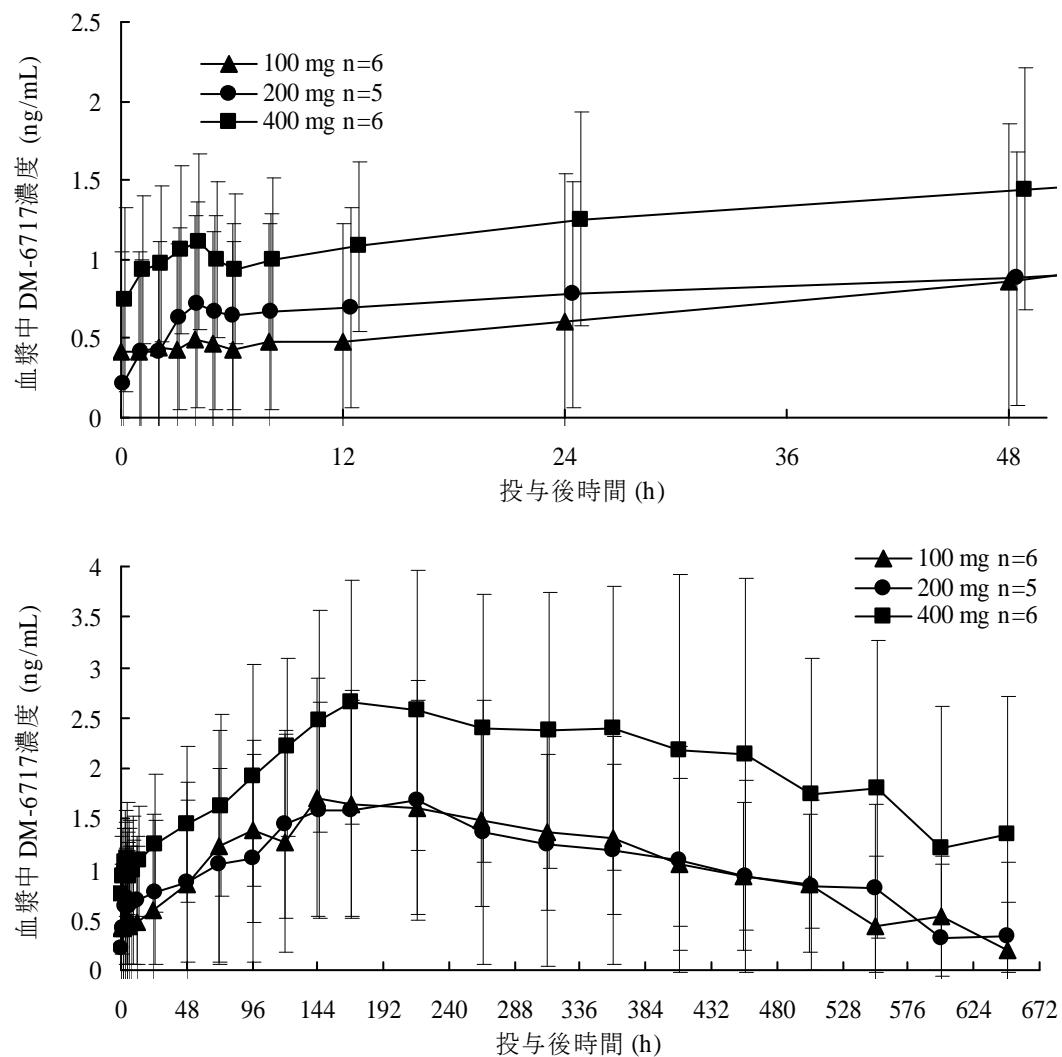


図 2.7.6.2.3-9 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6717 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-9>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6717 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-10 に示した。

表 2.7.6.2.3-10 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6717 の薬物動態パラメータ

用量	時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
		± 0 (6) ±	0 (6) ±	0 (6)	(0)	(0)	(0)
反復10日目		1.7525 [1]	11.980 [4]	—	—	144.00	429.30
		± 1.1634 (6)	± 18.561 (6)			144.0-264.0 (5)	± 156.44 (5)
200 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
		± 0 (6) ±	0 (6) ±	0 (6)	(0)	(0)	(0)
反復10日目		1.7344 [1]	16.154 [2]	—	—	216.00	392.70
		± 1.1923 (5)	± 14.755 (5)			168.0-264.0 (4)	± 119.01 (3)
400 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
		± 0 (6) ±	0 (6) ±	0 (6)	(0)	(0)	(0)
反復10日目		2.7515	26.030 [1]	—	—	168.00	859.58
		± 1.3737 (6)	± 13.248 (6)			168.0-456.0 (6)	± 1075.07 (6)

平均値 ± 標準偏差 [値が 0 の例数] (例数) , — : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-7>

DM-6717 の C_{24h} の平均値は、各用量群で反復 8~9 日目 (15~16 日目) から徐々に増加し、反復 10 日目 (17 日目) でも定常状態に達しなかった (図 2.7.6.2.3-19)。

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6717 濃度は、全例に認められなかったことから、単回投与に対する反復投与 10 日目の累積係数は算出不能であると共に、反復投与 10 日目でも定常状態に達しなかったことから、累積を評価することはできなかった。

6) DM-6718

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6718 濃度は、全例のすべての採血時点で定量下限未満であった。そこで反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6718 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-10 に示した。

反復経口投与 10 日目の平均血漿中 DM-6718 濃度は、用量順に投与後 144, 216, 168 時間にピークに達した後、極めて緩やかに減少した。

反復投与開始後の血漿中 DM-6718 濃度は、各用量群で反復 4~5 日目投与前から 1~2 例に認められ、反復 37 日目 (投与後 648 時間) でも全例に認められた。

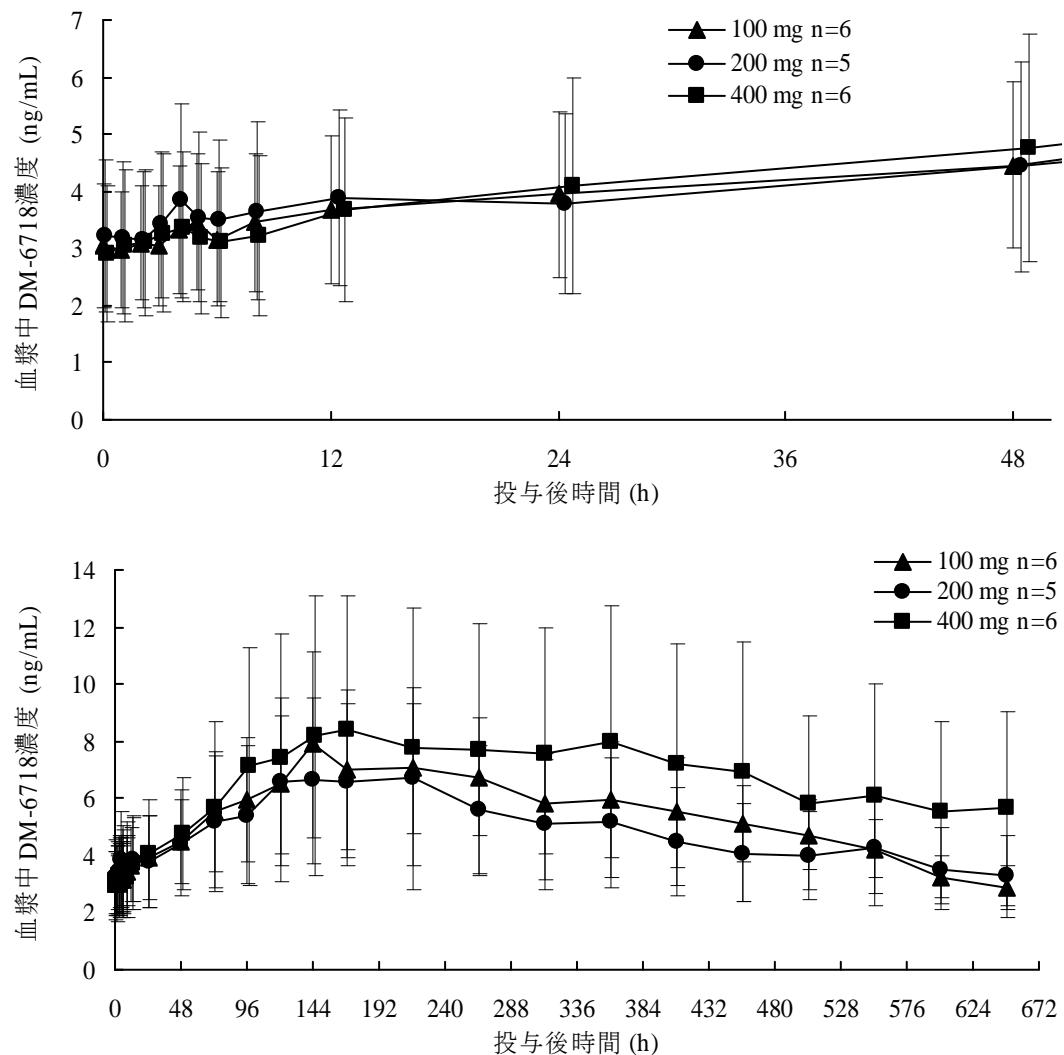


図 2.7.6.2.3-10 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6718 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-10>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6718 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-11 に示した。

表 2.7.6.2.3-11 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6718 の薬物動態パラメータ

用量	時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
	反復10日目	7.9890 ± 3.1667 (6)	85.555 ± 30.135 (6)	—	—	144.00 144.0-264.0 (6)	313.35 ± 227.78 (6)
200 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
	反復10日目	6.8910 ± 2.9762 (5)	88.664 ± 35.992 (5)	—	—	168.00 144.0-216.0 (5)	286.78 ± 152.59 (5)
400 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
	反復10日目	9.2642 ± 4.3266 (6)	85.812 ± 36.998 (6)	—	—	288.00 144.0-648.0 (6)	422.94 ± 267.38 (5)

平均値 ± 標準偏差 [値が 0 の例数] (例数), — : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-8>

DM-6718 の C_{24h} の平均値は、各用量群で反復 3~4 日目 (10~11 日目) から徐々に増加し、反復 10 日目 (17 日目) でも定常状態に達しなかった (図 2.7.6.2.3-20)。

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6718 濃度は、全例に認められなかったことから、単回投与に対する反復投与 10 日目の累積係数は算出不能であると共に、反復投与 10 日目でも定常状態に達しなかったことから、累積を評価することはできなかった。

7) DM-6720

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6720 濃度は、200 mg 群の 1 例 1 時点、400 mg 群の 1 例 3 時点に認められた以外はすべての採血時点で定量下限未満であった。そこで反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6720 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-11 に示した。

反復経口投与 10 日目の平均血漿中 DM-6720 濃度は、用量順に投与後 264, 408, 168 時間にピークに達した後、極めて緩やかに減少した。

反復投与開始後の血漿中 DM-6720 濃度は、各用量群で反復 2 日目投与前から 1~3 例に認められ、反復 37 日目 (投与後 648 時間) でも全例に認められた。

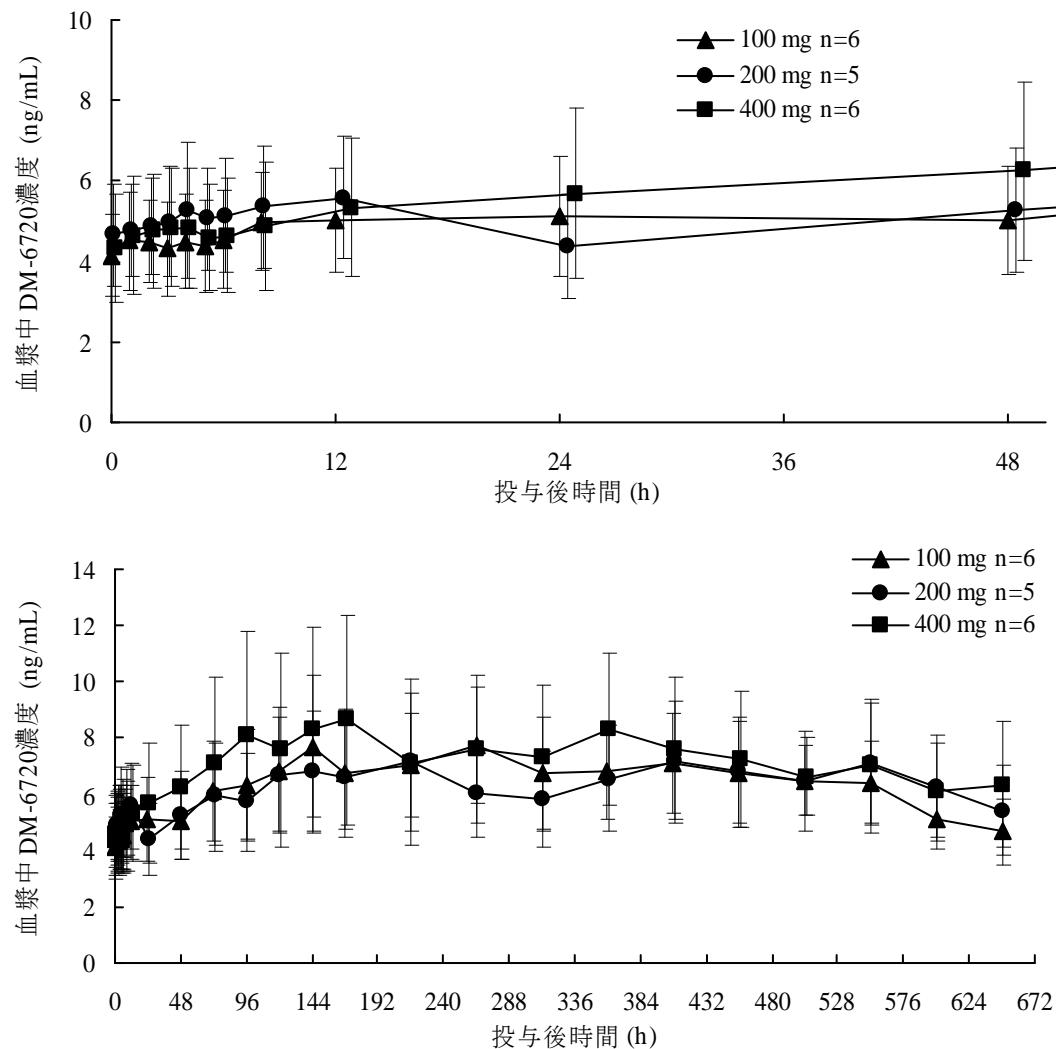


図 2.7.6.2.3-11 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6720 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-11>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6720 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-12 に示した。単回経口投与時の DM-6720 の C_{max} は、200, 400 mg 群の各 1 例を除いて 0 であった。

表 2.7.6.2.3-12 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6720 の薬物動態パラメータ

用量	時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
	反復10日目	8.4513 ± 2.1802 (6)	116.91 ± 30.545 (6)	—	—	264.00 144.0-504.0 (6)	271.23 ± 165.19 (6)
200 mg	単回	0.21250 [5] ± 0.52052 (6)	0 [6] ± 0 (6)	2.5400 [5] ± 6.2217 (6)	— (0)	— (1)	— (0)
	反復10日目	7.6518 ± 2.4309 (5)	121.98 ± 33.602 (5)	—	—	408.00 144.0-552.0 (5)	366.88 ± 305.37 (5)
400 mg	単回	0.20433 [5] ± 0.50051 (6)	0 [6] ± 0 (6)	11.220 [5] ± 27.483 (6)	— (0)	— (1)	— (0)
	反復10日目	9.5820 ± 3.3020 (6)	124.36 ± 39.435 (6)	—	—	264.00 144.0-648.0 (6)	587.62 ± 251.50 (5)

平均値 ± 標準偏差 [値が 0 の例数] (例数), — : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-9>

DM-6720 の C_{24h} の平均値は、各用量群で反復 1 日目（8 日目）から徐々に増加し、反復 10 日目（17 日目）でも定常状態に達しなかった（図 2.7.6.2.3-21）。

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6720 濃度は、200, 400 mg 群の各 1 例に認められたのみであり、単回投与に対する反復投与 10 日目の累積係数は算出不能であると共に、反復投与 10 日目でも定常状態に達しなかったことから、累積を評価することはできなかった。

8) DM-6721

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6721 濃度は、全例のすべての採血時点での定量下限未満であった。そこで反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6721 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-12 に示した。

反復経口投与 10 日目の平均血漿中 DM-6721 濃度は、用量順に投与後 72, 72, 96 時間にピークに達した後、緩やかに減少した。

反復投与開始後の血漿中 DM-6721 濃度は、各用量群で反復 9~10 日目投与前から 2~3 例に認められ、反復 23~27 日目（投与後 312~408 時間）に全例で消失した。

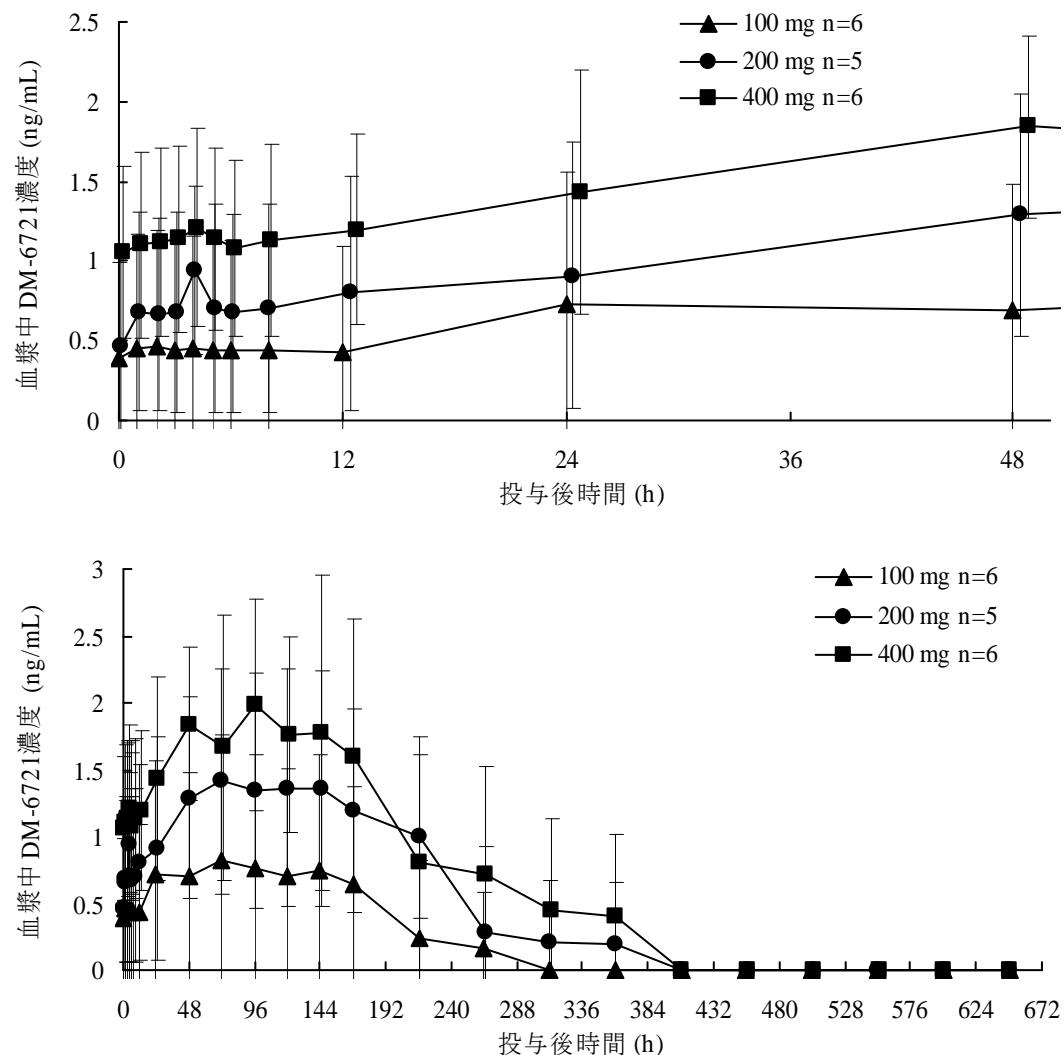


図 2.7.6.2.3-12 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6721 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-12>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6721 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-13 に示した。単回経口投与時の DM-6721 の C_{max} は全例で 0 であった。

表 2.7.6.2.3-13 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6721 の薬物動態パラメータ

用量	時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
	反復10日目	0.83733 [3] ± 0.95922 (6)	12.185 [3] ± 16.822 (6)	—	—	72.00 72.0-96.0 (3)	203.00 ± 100.00 (3)
200 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
	反復10日目	1.4728 [1] ± 0.91367 (5)	18.891 [1] ± 16.354 (5)	—	—	96.00 72.0-144.0 (4)	205.83 ± 64.79 (4)
400 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
	反復10日目	2.1023 ± 0.85214 (6)	29.448 [1] ± 15.024 (6)	—	—	108.00 48.0-144.0 (6)	675.22 ± 990.35 (5)

平均値 ± 標準偏差 [値が 0 の例数] (例数), — : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-10>

DM-6721 の C_{24h} の平均値は、各用量群で反復 8~9 日目 (15~16 日目) から徐々に増加し、反復 10 日目 (17 日目) でも定常状態に達しなかった (図 2.7.6.2.3-22)。

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6721 濃度は全例に認められなかったことから、単回投与に対する反復投与 10 日目の血漿中 DM-6721 の累積係数は算出不能であると共に、反復投与 10 日目でも定常状態に達しなかったことから、累積を評価することはできなかった。

9) DM-6722

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6722 濃度は、200 mg 群の 2 例 3 時点、400 mg 群の 3 例 9 時点に認められた以外はすべての採血時点で定量下限未満であった。そこで反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6722 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-13 に示した。

反復経口投与 10 日目の平均血漿中 DM-6722 濃度は、用量順に投与後 24, 4, 48 時間にピークに達した後、緩やかに減少した。

反復投与開始後の血漿中 DM-6722 濃度は、各用量群で反復 2~3 日目投与前から 1~3 例に認められ、反復 19~27 日目 (投与後 216~408 時間) に全例で消失した。

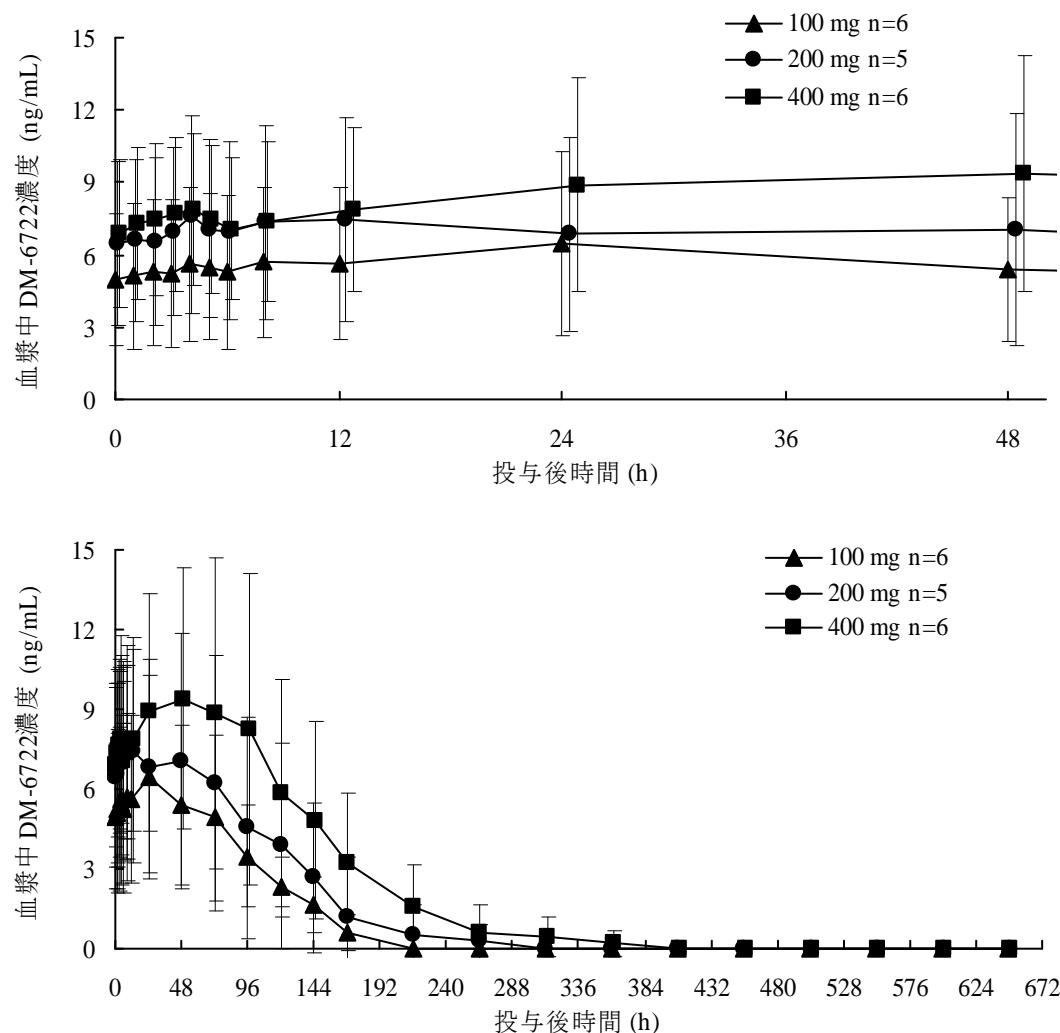


図 2.7.6.2.3-13 デラマニド反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6722 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-13>

標準食後デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における用量ごとの血漿中 DM-6722 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-14 に示した。単回経口投与時の DM-6722 の C_{max} は、用量順に 6, 4, 3 例で 0 であった。

表 2.7.6.2.3-14 デラマニド単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目における血漿中 DM-6722 の薬物動態パラメータ

用量	時期	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
100 mg	単回	0 [6]	0 [6]	0 [6]	—	—	—
	反復10日目	6.4433 ± 3.8091 (6)	137.96 ± 78.688 (6)	—	—	24.00 24.0-48.0 (6)	46.68 ± 10.03 (6)
200 mg	単回	0.38850 [4] ± 0.60252 (6)	0 [6] ± 0 (6)	9.4817 [4] ± 17.484 (6)	— (0)	— 48.0-72.0 (2)	— (0)
	反復10日目	7.9914 ± 4.6272 (5)	171.29 ± 95.186 (5)	—	—	4.00 4.0-48.0 (5)	51.40 ± 10.34 (5)
400 mg	単回	0.76050 [3] ± 0.90479 (6)	0 [6] ± 0 (6)	40.568 [3] ± 50.089 (6)	— (0)	72.00 72.0-96.0 (3)	— (0)
	反復10日目	10.025 ± 5.2151 (6)	190.17 ± 84.674 (6)	—	—	36.00 4.0-96.0 (6)	54.10 ± 15.03 (6)

平均値 ± 標準偏差 [値が 0 の例数] (例数), — : 計算不可, t_{max} は中央値と範囲

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 8.2-11>

DM-6722 の C_{24h} の平均値は、各用量群で反復 1 日目（8 日目）から徐々に増加し、反復 10 日目（17 日目）でも定常状態に達しなかった（図 2.7.6.2.3-23）。

標準食後デラマニド単回経口投与時の血漿中 DM-6722 濃度は、200 及び 400 mg 群の 2~3 例の数時点に認められたのみであり、単回投与に対する反復投与 10 日目の血漿中 DM-6722 の累積係数は算出不能であると共に、反復投与 10 日目でも定常状態に達しなかったことから、累積を評価することはできなかった。

ii) 反復経口投与後のデラマニドと各代謝物の血漿中濃度の関係

標準食後デラマニド反復経口投与 10 日目の 200 mg 群における化合物ごとの血漿中薬物濃度（モル濃度）の推移を図 2.7.6.2.3-14 に示した。

反復経口投与 10 日目のデラマニドと各代謝物の血漿中濃度の関係は、各用量群で同様の傾向を示した。そこで、以下、デラマニドの C_{max} が最も高かった 200 mg 群について叙述する。

反復 14 日目（投与後 96 時間）までは、デラマニドの血漿中濃度が最も高く、次に DM-6705, DM-6706, DM-6704 の順であった。

反復 25 日目（投与後 360 時間）にはデラマニドが消失し、その前後に DM-6722 及び DM-6721、続いて DM-6704 が消失したが、DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720 は極めて緩やかに減少し、反復 37 日目（投与後 648 時間）においても検出された。

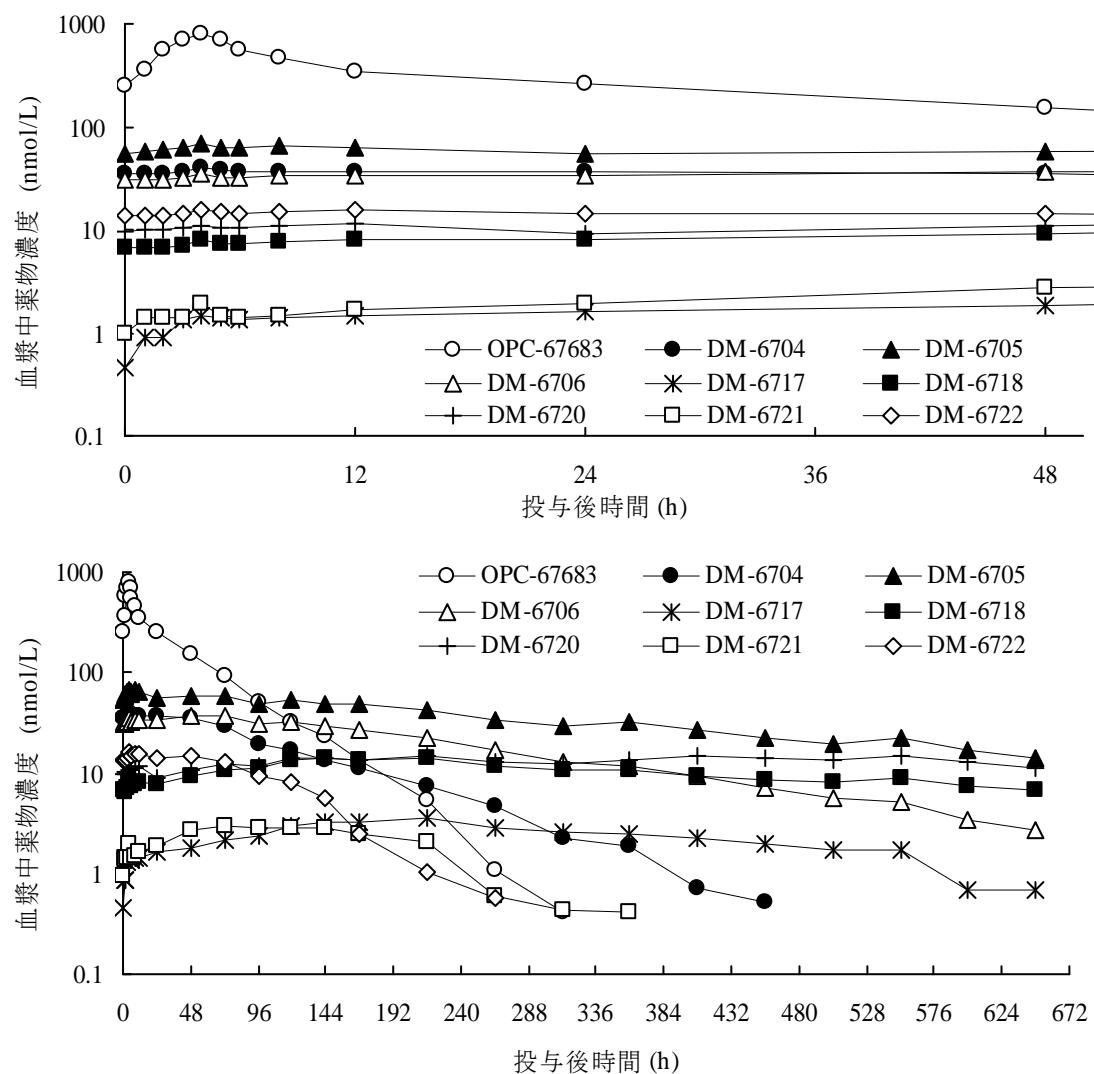


図 2.7.6.2.3-14 デラマニド反復経口投与 10 日目の 200 mg 群における血漿中薬物濃度の推移

平均値, OPC-67683 = デラマニド

n = 5

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 8.2-14>

iii) 尿中薬物排泄

単回経口投与時及び反復経口投与 10 日目に、デラマニド、DM-6704、DM-6706、DM-6717、DM-6718、DM-6721、DM-6722 については、全例で、尿中濃度が定量下限未満 (< 10.00 ng/mL) であった。

単回経口投与時には、DM-6705 のみ 100 mg 群の 1 例 2 区間、200 mg 群の 3 例 7 区間、400 mg 群の 2 例 5 区間で排出され、反復経口投与 10 日目には DM-6705 及び DM-6720 が全例で排泄されたが、両者の fe_{24h} の平均値の合計は最も高い群でも 0.1% 未満であり、腎排泄の寄与は非常に小さかった。

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

プラセボ群では、3ステップ各2例の計6例にプラセボが標準食後に単回及び10日間反復経口投与された。

デラマニド群では、3ステップ（100, 200, 400 mg）各6例の計18例にデラマニドが標準食後に単回経口投与され、ステップ2（200 mg）で1例が反復1日目の投与後に被験者の希望で治験を中止した以外は、全例でデラマニドが標準食後10日間反復経口投与された。

ii) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.2.3-15 に示した。

有害事象は、プラセボ群で6例中3例（50.0%），100 mgで6例中2例（33.3%），200 mgで6例中4例（66.7%），400 mgで6例中6例（100.0%），デラマニド群で合計18例中12例（66.7%）発現した。

プラセボ群で最も見られた有害事象は下痢2例であり、次に胃不快感、腹痛、硬便、恶心、口内炎、無力症、鼻咽頭炎、APTT短縮、ALT増加、PT延長が各1例であった。

デラマニド群で最も見られた有害事象はINR増加4例であり、次にALT増加、血中コルチコトロビン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、頭痛が各2例、硬便、APTT短縮、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中コルチゾール増加、背部痛、発疹、尿中ブドウ糖陽性が各1例であった。

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.2.3-16 に示した。

副作用は、プラセボ群で6例中3例（50.0%），100 mgで6例中1例（16.7%），200 mgで6例中1例（16.7%），400 mgで6例中6例（100.0%），デラマニド群で合計18例中8例（44.4%）であった。

プラセボ群で最も見られた副作用は下痢2例であり、次に腹痛、硬便、口内炎、無力症が各1例であった。

デラマニド群で最も見られた副作用はINR増加4例であり、次に頭痛2例、APTT短縮、血中ビリルビン増加が各1例であった。

iv) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

本治験でその他の重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象はなかった。

vii) 臨床検査 (ACTH, コルチゾールを含む)

治験期間を通しての臨床検査値

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常は認められなかった。

viii) バイタルサイン

治験期間を通して臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

ix) 心電図検査

治験期間を通して異常所見はなく、臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

(f) 結論

標準食後反復経口投与 10 日目のデラマニドの C_{max} 及び AUC_{24h} は、200 mg 群と 400 mg 群で同程度で、100 mg 群ではそれよりやや低く、単回投与時と同様に線形性は認められなかった。用量 200 mg 以上では、吸収が飽和している可能性が考えられた。 C_{24h} の平均値の推移から、デラマニドは各用量群で反復 10 日目にはほぼ定常状態に達していた。得られた累積係数からも累積はないことが示唆された。なお、すべての代謝物は $t_{1/2,z}$ が極めて長く、反復 10 日目でも定常状態に達しなかった。

尿中排泄された化合物は、単回経口投与時には DM-6705 のみ、反復経口投与 10 日目には DM-6705 及び DM-6720 であり、腎排泄の寄与は非常に小さかった。

死亡、その他の重篤な有害事象、有害事象による中止や高度な有害事象はなく、100, 200, 400 mg 標準食後単回及び 10 日間反復経口投与における忍容性が確認された。

(4) 付録

(a) 薬物動態

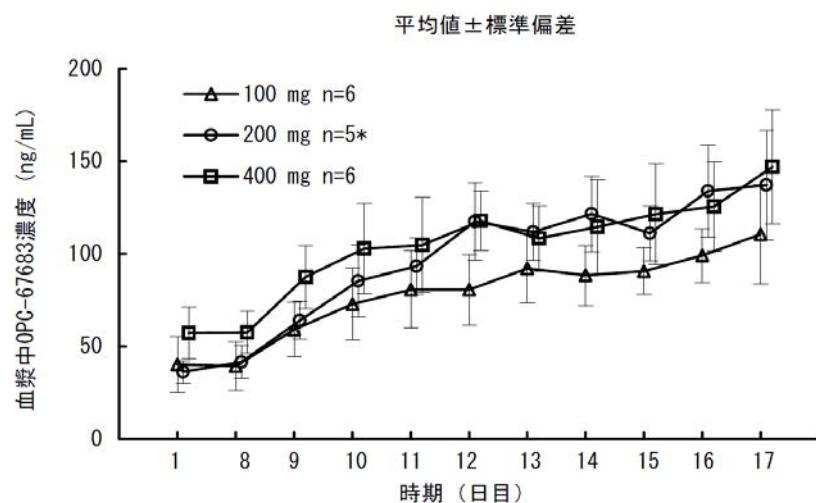


図 2.7.6.2.3-15 デラマニド単回及び10日間反復経口投与時の血漿中デラマニドの C_{24h} の推移

OPC-67683 = デラマニド

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n = 6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

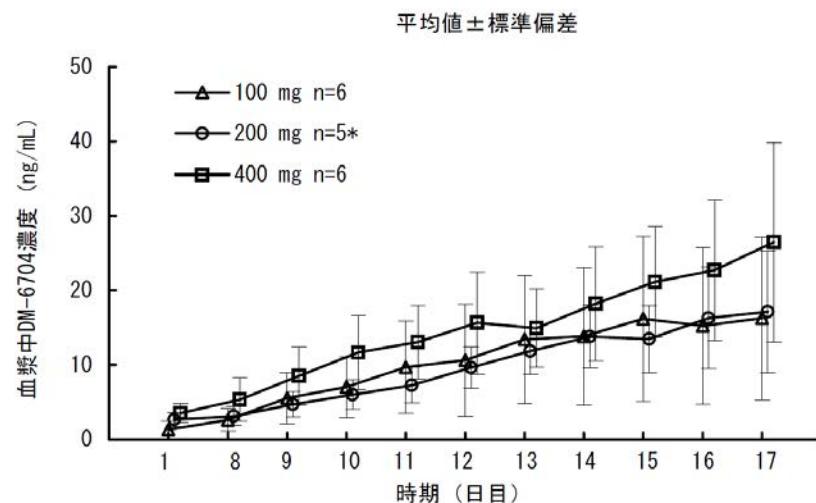


図 2.7.6.2.3-16 デラマニド単回及び10日間反復経口投与時の血漿中 DM-6704 の C_{24h} の推移

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n = 6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

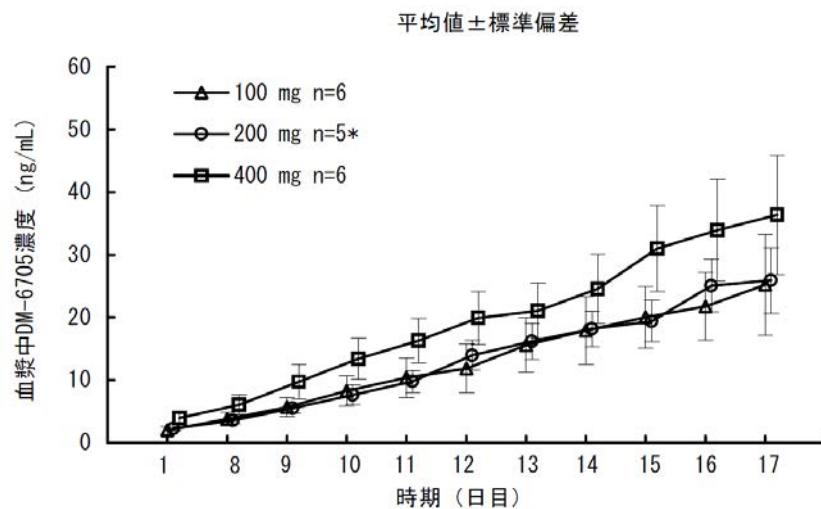


図 2.7.6.2.3-17 デラマニド単回及び 10 日間反復経口投与時の血漿中 DM-6705 の C_{24h} の推移

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n=6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

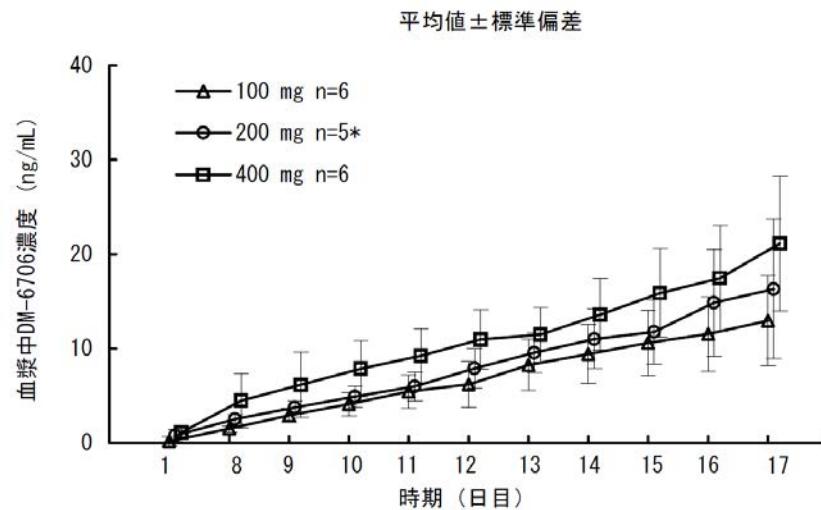


図 2.7.6.2.3-18 デラマニド単回及び 10 日間反復経口投与時の血漿中 DM-6706 の C_{24h} の推移

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n=6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

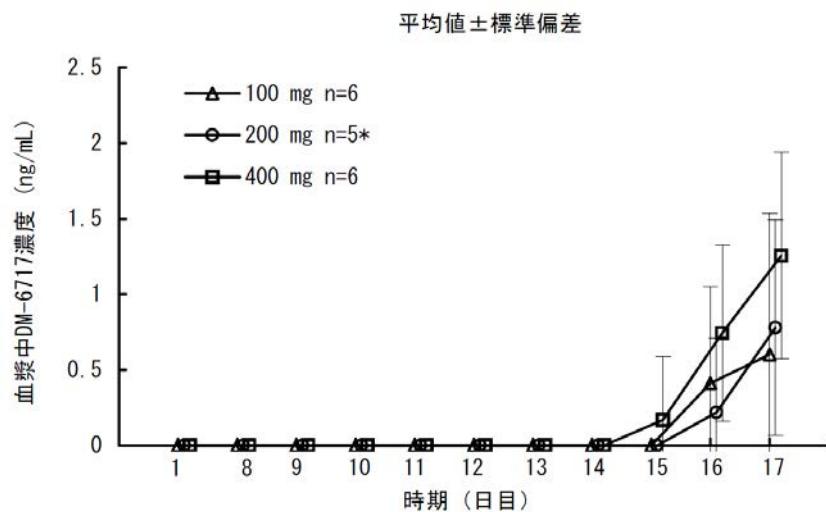


図 2.7.6.2.3-19 デラマニド単回及び 10 日間反復経口投与時の血漿中 DM-6717 の C_{24h} の推移

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n = 6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

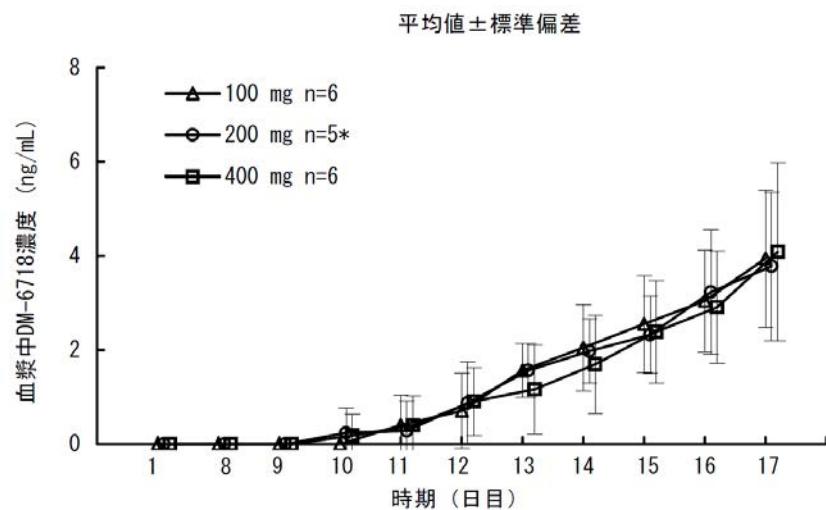


図 2.7.6.2.3-20 デラマニド単回及び 10 日間反復経口投与時の血漿中 DM-6718 の C_{24h} の推移

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n = 6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

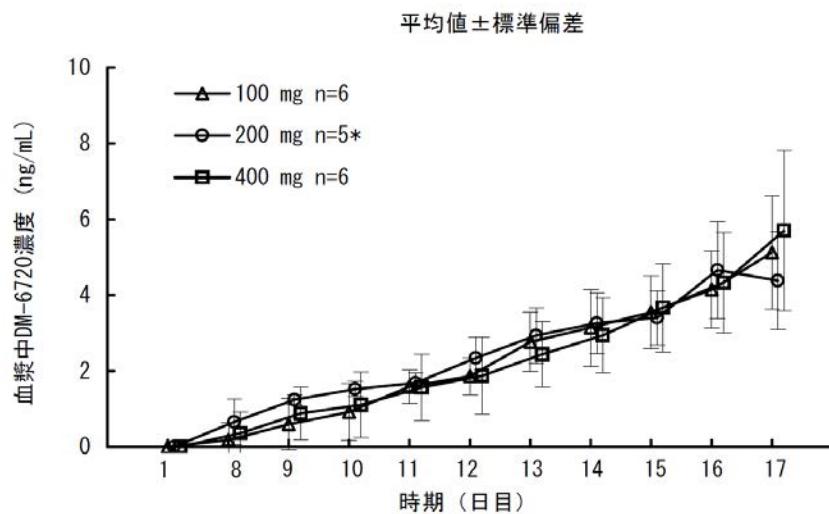


図 2.7.6.2.3-21 デラマニド単回及び 10 日間反復経口投与時の血漿中 DM-6720 の C_{24h} の推移

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n=6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

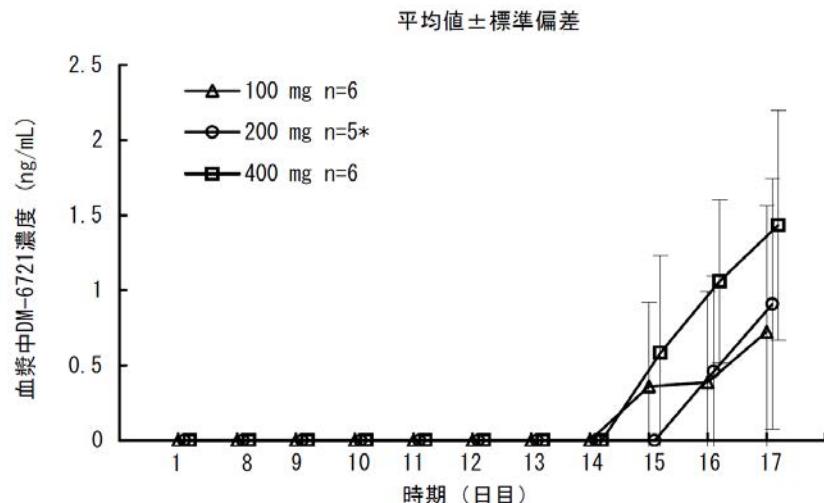


図 2.7.6.2.3-22 デラマニド単回及び 10 日間反復経口投与時の血漿中 DM-6721 の C_{24h} の推移

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n=6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

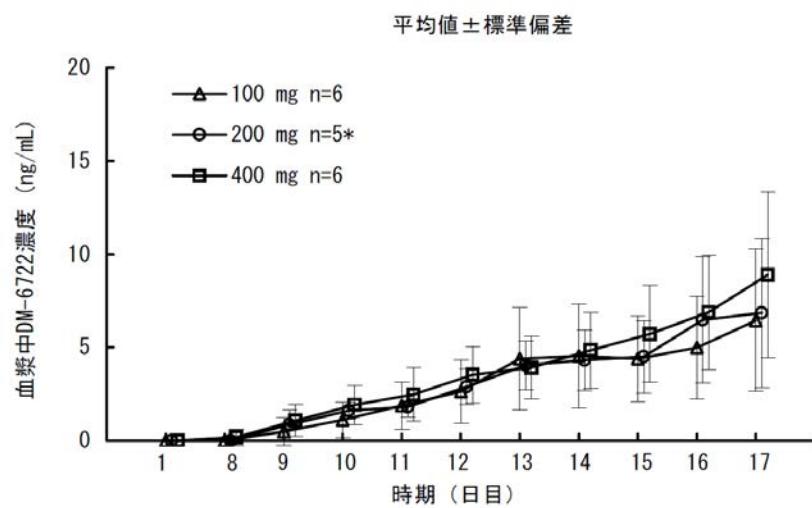


図 2.7.6.2.3-23 デラマニド単回及び 10 日間反復経口投与時の血漿中 DM-6722 の C_{24h} の推移

注) 定量下限未満の血漿中薬物濃度は 0 ng/mL として計算

時期 1 日目は単回 1 日目, 時期 8~17 日目は反復 1~10 日目

*1 日目は n = 6

<資料番号 5.3.3.1-03 : 図 10.4-5>

(b) 有害事象

表 2.7.6.2.3-15 単回及び反復投与期の有害事象

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象																							
	プラセボ			100 mg			200 mg			400 mg														
	単回投与 (n = 6)	反復投与 (n = 6)	合計 (n = 6)	単回投与 (n = 6)	反復投与 (n = 6)	合計 (n = 6)	単回投与 (n = 6)	反復投与 (n = 6)	合計 (n = 6)	単回投与 (n = 6)	反復投与 (n = 6)	合計 (n = 6)												
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%												
全事象	1	16.7	3	50.0	3	50.0		2	33.3	2	33.3		4	66.7	4	66.7	1	16.7	5	83.3	6	100.0		
胃腸障害	1	16.7	2	33.3	3	50.0							1	16.7	1	16.7								
腹痛			1	16.7	1	16.7																		
下痢			2	33.3	2	33.3																		
硬便			1	16.7	1	16.7																		
悪心			1	16.7	1	16.7																		
胃不快感	1	16.7			1	16.7																		
口内炎			1	16.7	1	16.7																		
全身障害および投与局所様態	1	16.7			1	16.7																		
無力症	1	16.7			1	16.7																		
感染症および寄生虫症			1	16.7	1	16.7																		
鼻咽頭炎			1	16.7	1	16.7																		
臨床検査	1	16.7	2	33.3	3	50.0		2	33.3	2	33.3				4	66.7	4	66.7	1	16.7	3	50.0	4	66.7
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮			1	16.7	1	16.7									1	16.7	1	16.7						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			1	16.7	1	16.7									2	33.3	2	33.3						
血中ビリルビン増加															1	16.7	1	16.7						
血中コレステロール増加															1	16.7	1	16.7						
血中コルチコトロビン増加															1	16.7	1	16.7						
血中コルチゾール増加															1	16.7	1	16.7						
血中ブドウ糖増加															2	33.3	2	33.3						
血中トリグリセリド増加															1	16.7	1	16.7						
尿中ブドウ糖陽性															1	16.7	1	16.7						
INR増加															1	16.7	1	16.7						
プロトロンビン時間延長	1	16.7			1	16.7																		
筋骨格系および結合組織障害															1	16.7	1	16.7						
背部痛															1	16.7	1	16.7						
神経系障害																					2	33.3	2	33.3
頭痛																					2	33.3	2	33.3
皮膚および皮下組織障害															1	16.7	1	16.7						
発疹															1	16.7	1	16.7						

事象名 : MedDRA/J ver 10.0

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 10.3-1, 表 10.3-2 より作成>

(c) 副作用

表 2.7.6.2.3-16 単回及び反復投与期の副作用

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用																					
	プラセボ			100 mg			200 mg			400 mg												
	単回投与 (n = 6)	反復投与 (n = 6)	合計 (n = 6)	単回投与 (n = 6)	反復投与 (n = 6)	合計 (n = 6)	単回投与 (n = 6)	反復投与 (n = 6)	合計 (n = 6)	単回投与 (n = 6)	反復投与 (n = 6)	合計 (n = 6)										
発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%									
全事象	1	16.7	2	33.3	3	50.0		1	16.7	1	16.7		1	16.7	1	16.7	5	83.3	6	100.0		
胃腸障害			2	33.3	2	33.3																
腹痛			1	16.7	1	16.7																
下痢			2	33.3	2	33.3																
硬便			1	16.7	1	16.7																
恶心																						
胃不快感																						
口内炎			1	16.7	1	16.7																
全身障害および投与局所様態	1	16.7			1	16.7																
無力症	1	16.7			1	16.7																
感染症および寄生虫症																						
鼻咽頭炎																						
臨床検査							1	16.7	1	16.7			1	16.7	1	16.7	1	16.7	3	50.0	4	66.7
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮																						
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加																						
血中ビリルビン増加																						
血中コレステロール増加																						
血中コルチコトロピン増加																						
血中コルチゾール増加																						
血中ブドウ糖増加																						
血中トリグリセリド増加																						
尿中ブドウ糖陽性																						
INR増加																						
プロトロンビン時間延長																						
筋骨格系および結合組織障害																						
背部痛																						
神経系障害																			2	33.3	2	33.3
頭痛																			2	33.3	2	33.3
皮膚および皮下組織障害																						
発疹																						

事象名 : MedDRA/J ver 10.0

治験薬との関連性を「関連なし」, 「関連あるかもしれない」, 「関連あり」の3分類で判定した。

「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.1-03 : 表 10.3-1, 表 10.3-3 より作成>

2.7.6.2.4 投与法検討試験（外国人：242-■-211 試験、添付資料番号 5.3.3.1-04）【評価資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人を対象としたデラマニド 300 mg/日を異なる用法で 10 日間反復経口投与した際のデラマニド及びその代謝物の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	反復投与、単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較
対象	健康成人
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 2) HIV 陰性の者 3) 不妊手術（精巣摘除術、卵巣摘出術又は子宮摘出術等）を受けた男性又は女性。女性では、閉経後から少なくとも 12 カ月以上経過し、ホルモン補充療法を受けていない者。スクリーニング期間から治験薬の最終投与後 22 週（女性の場合）又は 30 週（男性の場合）までの間に禁欲又は二重の避妊を行うことに同意する男性又は女性 4) BMI が 15~32 kg/m² の者 5) 既往歴、身体的徵候及び症状、心電図検査、血清/尿生化学検査、血液学的検査、血清学的検査の結果から健康と判断された者 6) 本治験の開始に先立ち、本人の文書による同意を得ることができる者で、かつ本治験のすべての要求事項を遵守することができると治験責任医師等により判断された者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 既往歴又はスクリーニング検査時の身体的徵候及び症状で臨床的に問題となる異常があり、治験責任医師等又は治験依頼者により当該者にリスクがある又は本治験の評価項目に影響があると判断された者 2) 臥位血圧が 150/90 mmHg 超又は 100/50 mmHg 未満の者 3) 臥位脈拍数が 40~90 bpm の範囲外の者 4) 心電図に関して、AV ブロック、QRS 群延長（男性及び女性のいずれでも 120 msec 超）又は QTcF 間隔延長若しくは QTcB 間隔延長（男性では 430 msec 超、女性では 450 msec 超）等、臨床的に問題となる変動が認められた者 5) 臨床的に問題となる薬物アレルギーの既往歴がある、若しくは薬剤過敏症と診断されたかその疑いのある者 6) スクリーニング検査前 2 カ月以内に、タバコ製品を使用していたか日常的に受動喫煙にさらされていた者。若しくはスクリーニング検査時又は入院時の尿中コチニン濃度が 200 ng/mL 超又は血清中コチニン濃度が 100 ng/mL 超の者

項目	内容
	<p>ニン濃度が 20 ng/mL 超の者</p> <p>7) 本治験薬の投与前 14 日以内に処方箋薬（ホルモン避妊薬を含む）、OTC 薬、生薬又はビタミン剤を使用した、若しくは本治験薬の投与前 30 日以内に抗生物質を使用した者</p> <p>8) スクリーニング検査前 2 年以内に、薬物及び/又はアルコールの乱用歴のある者</p> <p>9) スクリーニング検査時又は入院時に、尿中アルコール検査の結果が陽性となった者及び/又は尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性となった者</p> <p>10) 標準食の朝食を摂取できない者</p> <p>11) 精神疾患の既往歴、診断歴又は臨床的に問題となる症状を有する者</p> <p>12) 多量の出血又は出血傾向の既往歴を有する者</p> <p>13) 本治験への登録前 30 日以内に治験薬を投与された者</p> <p>14) 過去に献血で問題があった者</p> <p>15) 本治験薬の投与前 30 日以内に血液又は血漿を献血した者</p> <p>16) 肝炎又は AIDS の既往歴があるか、現症を有する者。若しくは HBsAg 抗体及び/又は抗 HCV 抗体又は抗 HIV 抗体のキャリア</p> <p>17) スクリーニング検査前 30 日から治験終了までの間に、肝ミクロソーム酵素を刺激することが知られている物質に曝露される者</p> <p>18) 妊娠中又は授乳中の女性。女性の場合は、本治験薬の初回投与前までに妊娠検査（血清検査）で陰性が確定している必要がある</p> <p>19) 過去にデラマニドを投与されたことのある者</p> <p>20) 住所不定の者</p> <p>21) 治験依頼者又は治験責任医師等により、本治験に参加することが適切ではないと判断された者</p> <p>22) 本治験薬の投与前 72 時間以内にアルコール及び/又はメチルキサンチンを含む食品及び飲料、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ又はセビリアオレンジジュースを摂取した者</p> <p>23) 便潜血検査で 2 回陽性を示した者</p>
使用薬剤、ロット番号	<p>被験薬</p> <p>デラマニド 50 mg 錠、ロット番号 : [REDACTED]</p>
用量及び投与方法	<p>被験者を以下の 3 群のいずれかに無作為割付けし、水 (240 mL) と共に 10 日間経口投与した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 300 mg QD (50 mg 錠を 6 錠、1 日 1 回投与) 群 2) 150 mg BID (50 mg 錠を 3 錠、1 日 2 回投与) 群 3) 100 mg TID (50 mg 錠を 2 錠、1 日 3 回投与) 群

項目	内容
	いずれの群でも標準食（朝昼夕）の摂取開始後 30 分以内に投与した。
投与期間	10 日間
目標被験者数	36 例
目標被験者数の設定根拠	30 例（1 群あたり 10 例）以上の完了被験者数を確保するため、36 例と設定した。統計手法による算出は行っていない。
評価項目	<p>薬物動態</p> <p>4) 主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 10 日目の血漿中デラマニドの C_{max} 及び AUC_{24h} <p>5) 副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 10 日目の血漿中デラマニドの t_{max} 及び C_{min} 投与 10 日目の AUC_{τ} 及び見かけの CL/F (300 mg QD 群及び 150 mg BID 群のみ) 投与 10 日目の血漿中 DM-6704, DM-6705, DM-6706 の C_{max}, C_{min}, t_{max}, AUC_{24h} デラマニド及び代謝物における投与 10 日目の C_{max}, C_{min}, AUC_{24h} の 150 mg BID 群/300 mg QD 群比, 100 mg TID 群/300 mg QD 群比, 100 mg TID 群/150 mg BID 群比 <p>安全性</p> <p>有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 心電図検査</p>
解析方法	<p>薬物動態</p> <p>デラマニド及びその代謝物の濃度-時間データは、ノンコンパートメント法を用いて被験者ごとに解析した。</p> <p>薬物動態は、実際の採血時間を用いて、解析した。血漿中濃度の記述統計量は、群ごと及び測定時点ごとに求めた。</p> <p>薬物動態パラメータの記述統計量は、群ごとに求めた。</p>
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.4-1 に示した。

表 2.7.6.2.4-1 治験スケジュール

Visit	スクリーニング検査	登録	治験薬投与期間			退院/中止	追跡
	22~2日前	投与前日	1	2-9	10	11	40(+2)
文書による同意	X						
選択/除外基準の確認	X	X					
人口統計学的データ	X						
既往歴, 合併症	X						
B, C型肝炎, HIV検査	X						
尿中薬物スクリーニング検査	X	X					
呼気アルコール濃度検査	X	X					
身体的徵候及び症状（身長, 体重を含む）	X ^a	X				X	
血清妊娠検査	X	X				X	
血液学的検査, 生化学的検査, 尿検査	X	X ^b				X	
便潜血検査 ^c	X						
バイタルサイン（血圧, 脈拍数, 呼吸数, 口腔温） ^d	X	X	X ^e	X ^e	X ^e	X	
心電図検査	X	X	X ^f	X ^f	X ^f	X	
入院		X					
無作為割付			X				
薬物動態用採血			X ^g	X ^g	X ^h	X ^h	
食事 ⁱ		X	X	X	X	X	
治験薬投与 ^j			X	X	X		
有害事象		X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	
退院						X	
電話連絡							X ^k

^a スクリーニング時の体重を用いて BMI を算出し, 適格性を判定した。

^b 採血は心電図検査終了後に実施した。

^c 結果が陽性であった場合は 1 回のみ再検査可能とした。採便の 72 時間以内の V.C 摂取 (250 mg/日以上), 赤肉, 加熱していない果物及び野菜の摂取, 7 日以内のアスピリンや NSAIDs の服用を禁止した。生理後 3 日以内の採便は禁止した。

^d 臥位で 3 分以上安静を保ち測定した。

^e 投与 1 日目は朝投与前及び朝投与後 4 時間, 投与 2~10 日目は朝投与後 4 時間に測定した。

^f 朝投与前及び朝投与後 4 時間に測定した。

^g 投与 1, 8 及び 9 日目の朝投与前に実施した。

^h 朝投与前及び朝投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24 時間に実施した。150 mg BID 群及び 100 mg TID 群では, 朝投与後 6 及び 12 時間の採血を, 治験薬投与前に実施した。100 mg TID 群では, 朝投与後 14 及び 18 時間に採血を実施した。

ⁱ 標準食を朝 (6 時 30 分), 昼 (12 時 30 分), 夕 (18 時 30 分) に, 軽食を 9 時 30 分, 15 時 30 分, 21 時 30 分に提供した。投与終了後 1 日目は朝食のみ提供した。

^j 食事の摂取開始後 30 分以内に投与した。

^k 治験を中止した被験者に対しては, 最終投与から 30 日後に電話による追跡調査を実施した。

<資料番号 5.3.3.1-04 : Table 5.5-1 より作成>

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

本治験では、36例（各群12例）が無作為割付けされ、治験薬を投与された。このうち、28例（77.8%）が治験を完了し、8例（22.2%）が中止した。中止例の内訳は300mg QD群で3例（25.0%），150mg BID群で2例（16.7%），100mg TID群で3例（25.0%）であった。中止理由は、いずれも有害事象の発現であった。各群で完了例数及び中止例数に差は認められなかつた。

(b) 解析したデータセット

安全性解析対象は、治験薬を1回以上投与した36例全例とした。このうち有効な測定値が得られた28例を薬物動態解析対象とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

デラマニド300mg QD群、150mg BID群、100mg TID群各12例の年齢は31.0, 33.0, 32.0歳（平均値、以下同様）、身長は169.0, 173.0, 170.0cm、体重は73.0, 79.0, 77.0kgであった。性別はいずれの群も男性7例、女性5例であった。人種は白人がそれぞれ10, 10, 9例、黒人が2, 2, 2例、その他（アメリカインディアン、アラスカ先住民）が0, 0, 1例であった。

(d) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

1) デラマニド

デラマニド（300mg/日、標準食後投与）を反復投与した際の投与8日目～11日目（投与終了後1日目）の血漿中デラマニド濃度（投与前のトラフ濃度）の推移を図2.7.6.2.4-1に、投与10日目の血漿中デラマニド濃度の推移を図2.7.6.2.4-2に、それぞれ示した。

血漿中デラマニド濃度は、300mg QD群、150mg BID群、100mg TID群のいずれでも、投与10日目までに定常状態に達した。投与8～10日目の血漿中デラマニド濃度は、3群で同程度であった。なお、いずれの群でも11日目（投与終了後1日目）に濃度が上昇しているが、正確な原因については現時点ではわかつていない。

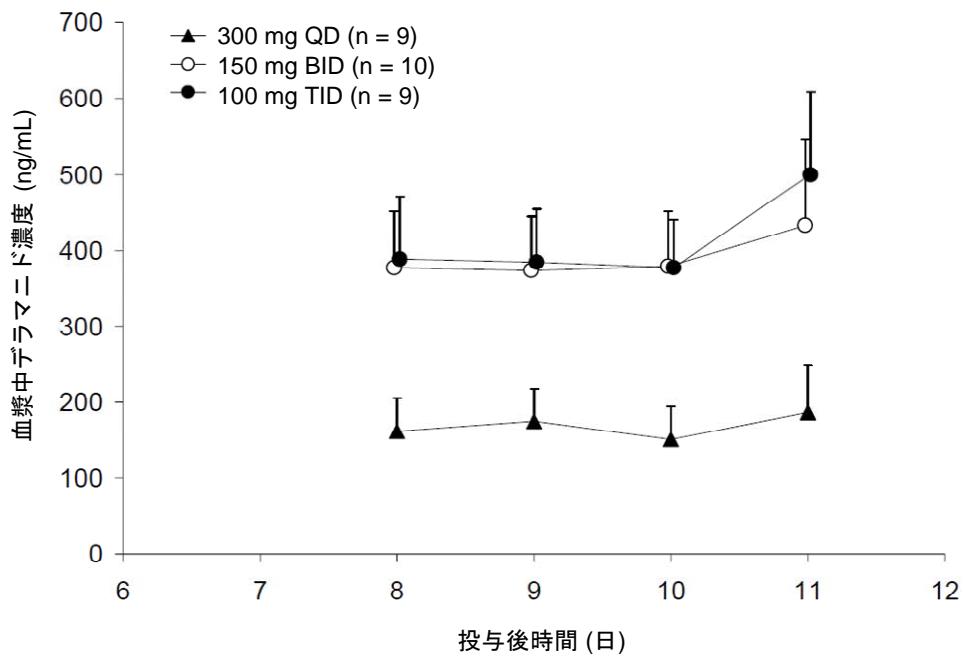


図 2.7.6.2.4-1 デラマニド (300 mg/日) 反復投与時の投与 8 日目～11 日目 (投与終了後 1 日目) の血漿中デラマニド濃度 (治験薬投与前のトラフ濃度) の推移

平均値 \pm 標準偏差

デラマニドの定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.3.1-04 : PKF-1 より作成>

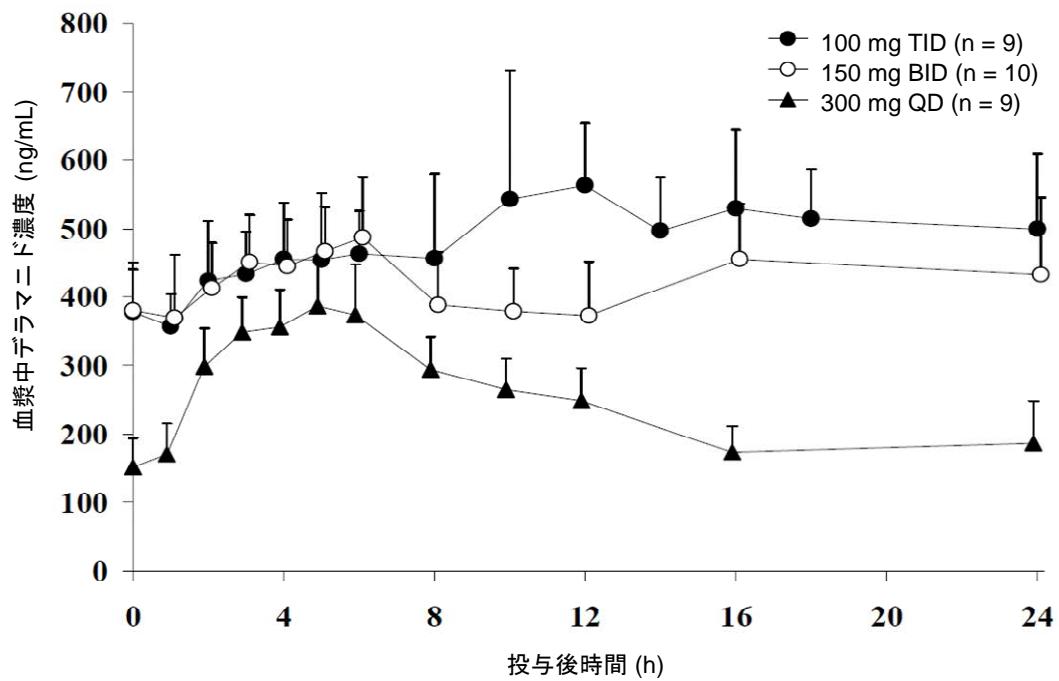


図 2.7.6.2.4-2 デラマニド (300 mg/日) 反復投与時の投与 10 日目の血漿中デラマニド濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

デラマニドの定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.3.1-04 : Figure 9.1.3.1-1 より作成>

2) DM-6704

デラマニド (300 mg/日, 標準食後投与) を反復投与した際の投与 10 日目の血漿中 DM-6704 濃度の推移を図 2.7.6.2.4-3 に示した。

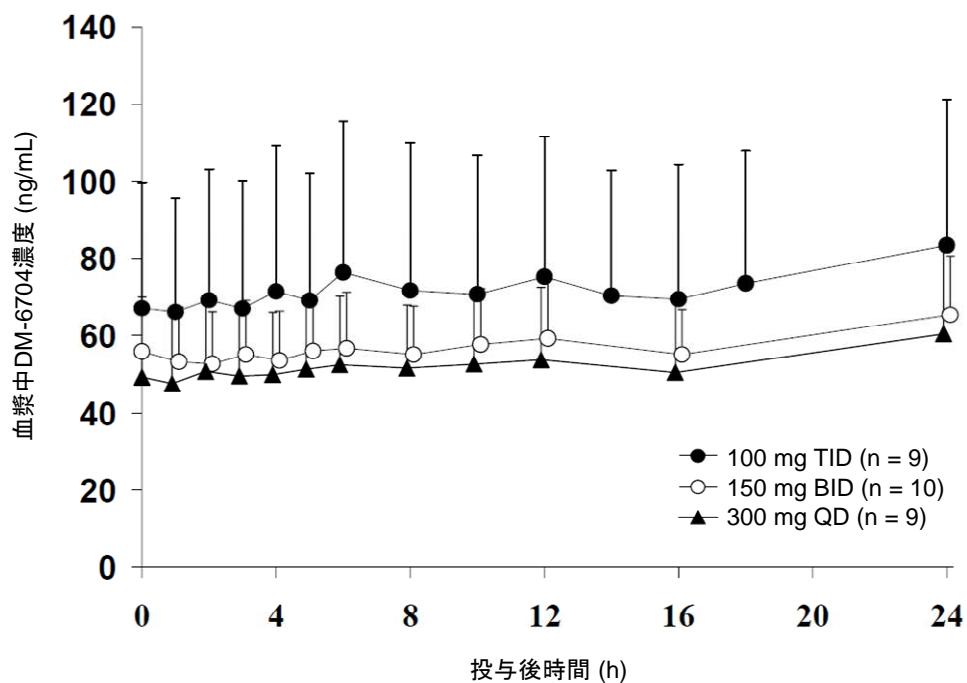


図 2.7.6.2.4-3 デラマニド (300 mg/日) 反復投与時の投与 10 日目の血漿中 DM-6704 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

DM-6704 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.3.1-04 : Figure 9.1.3.2-1 より作成>

3) DM-6705

デラマニド (300 mg/日, 標準食後投与) を反復投与した際の投与 10 日目の血漿中 DM-6705 濃度の推移を図 2.7.6.2.4-4 に示した。

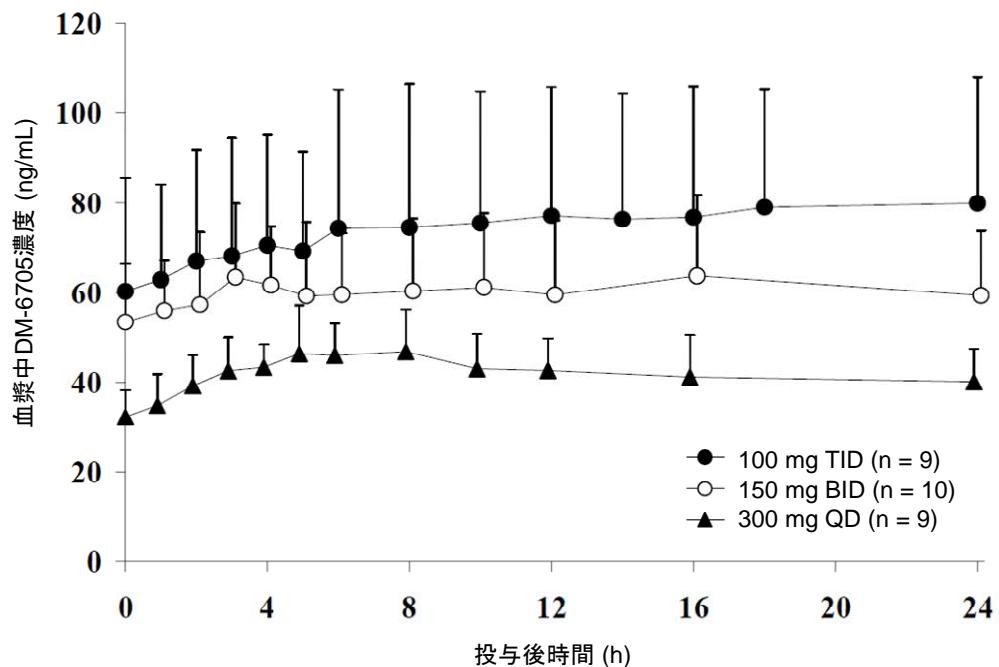


図 2.7.6.2.4-4 デラマニド (300 mg/日) 反復投与時の投与 10 日目の血漿中 DM-6705 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

DM-6705 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.3.1-04 : Figure 9.1.3.2-2 より作成>

4) DM-6706

デラマニド (300 mg/日, 標準食後投与) を反復投与した際の投与 10 日目の血漿中 DM-6706 濃度の推移を図 2.7.6.2.4-5 に示した。

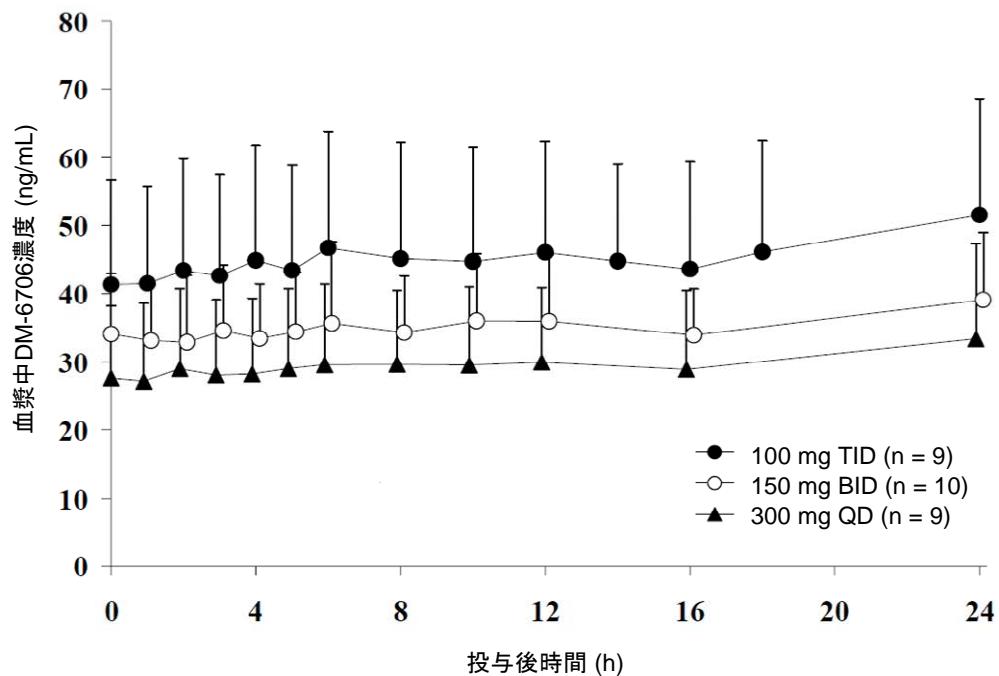


図 2.7.6.2.4-5 デラマニド (300 mg/日) 反復投与時の投与 10 日目での血漿中 DM-6706 濃度の推移

平均値 \pm 標準偏差

DM-6706 の定量下限値は 1.00 ng/mL

<資料番号 5.3.3.1-04 : Figure 9.1.3.2-3 より作成>

ii) 血漿中薬物動態

5) デラマニド

デラマニド (300 mg/日, 標準食後投与) を反復投与した際の血漿中デラマニド薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-2 に示した。

表 2.7.6.2.4-2 血漿中デラマニド薬物動態パラメータ (投与 10 日目)

パラメータ	100 mg TID群 (n = 9)	150 mg BID群 (n = 10)	300 mg QD群 (n = 9)
C _{max} (ng/mL)	606 (168)	512 (80.9)	412 (50.6)
t _{max} (h)	11.92 (10.03 ~ 12.00)	5.00 (1.00 ~ 6.00)	5.00 (2.03 ~ 6.00)
C _{min} (ng/mL)	349 (49.3)	333 (68.2)	146 (41.3)
AUC _t (h.ng/mL)	-	4970 (765)	5930 (1020) ^a
AUC _{24h} (h.ng/mL)	11800 (2080)	10200 (1570)	5840 (992)
CL/F (mL/h/kg)	-	396 (75.4)	729 (121)

投与日数は 10 日間

数値は平均値 (標準偏差)。ただし, t_{max} は中央値 (最小 ~ 最大)

^a n = 8

<資料番号 5.3.3.1-04 : Table 9.2.3.3.1-1 より作成>

6) DM-6704

デラマニド (300 mg/日, 標準食後投与) を反復投与した際の血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-3 に示した。

表 2.7.6.2.4-3 血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータ (投与 10 日目)

パラメータ	100 mg TID群 (n = 9)	150 mg BID群 (n = 10)	300 mg QD群 (n = 9)
C _{max} (ng/mL)	84.0 (38.7)	61.7 (15.8)	61.7 (22.7)
t _{max} (h)	24.00 (5.92 ~ 24.00)	9.00 (0.00 ~ 11.97)	24.00 (5.00 ~ 24.00)
C _{min} (ng/mL)	61.6 (30.7)	49.5 (12.3)	45.9 (16.8)
AUC _{24h} (h.ng/mL)	1750 (842)	1380 (317)	1270 (443)

投与日数は 10 日間

数値は平均値 (標準偏差)。ただし, t_{max} は中央値 (最小 ~ 最大)

<資料番号 5.3.3.1-04 : Table 9.1.3.3.2-1 より作成>

7) DM-6705

デラマニド (300 mg/日, 標準食後投与) を反復投与した際の血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-4 に示した。

表 2.7.6.2.4-4 血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータ (投与 10 日目)

パラメータ	100 mg TID群 (n = 9)	150 mg BID群 (n = 10)	300 mg QD群 (n = 9)
C _{max} (ng/mL)	85.7 (28.6)	67.9 (18.0)	50.4 (9.07)
t _{max} (h)	16.00 (5.92 ~ 24.00)	5.00 (3.00 ~ 11.92)	6.00 (3.97 ~ 16.10)
C _{min} (ng/mL)	57.3 (21.7)	50.6 (12.3)	31.9 (6.19)
AUC _{24h} (h.ng/mL)	1790 (646)	1450 (366)	1010 (172)

投与日数は 10 日間

数値は平均値 (標準偏差)。ただし, t_{max} は中央値 (最小 ~ 最大)

<資料番号 5.3.3.1-04 : Table 9.1.3.3.2-2 より作成>

8) DM-6706

デラマニド (300 mg/日, 標準食後投与) を反復投与した際の血漿中 DM-6706 薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-5 に示した。

表 2.7.6.2.4-5 血漿中 DM-6706 薬物動態パラメータ (投与 10 日目)

パラメータ	100 mg TID群 (n = 9)	150 mg BID群 (n = 10)	300 mg QD群 (n = 9)
C _{max} (ng/mL)	51.5 (17.0)	38.0 (11.7)	33.9 (14.0)
t _{max} (h)	24.00 (6.0 ~ 24.0)	7.00 (0.00 ~ 11.97)	23.97 (5.00 ~ 24.00)
C _{min} (ng/mL)	38.8 (13.6)	30.7 (8.06)	26.2 (10.6)
AUC _{24h} (h.ng/mL)	1090 (383)	846 (209)	715 (277)

投与日数は 10 日間

数値は平均値 (標準偏差)。ただし, t_{max} は中央値 (最小 ~ 最大)

<資料番号 5.3.3.1-04 : Table 9.1.3.3.2-3 より作成>

- iii) デラマニド及び代謝物に関する投与 10 日目の C_{max} , C_{min} , AUC_{24h} の 150 mg BID 群/300 mg QD 群比, 100 mg TID 群/300 mg QD 群比, 100 mg TID 群/150 mg BID 群比

デラマニド (300 mg/日, 標準食後投与) を反復投与した際のデラマニド及び代謝物の投与 10 日目の C_{max} , C_{min} , AUC_{24h} に関する 150 mg BID 群/300 mg QD 群比, 100 mg TID 群/300 mg QD 群比, 100 mg TID 群/150 mg BID 群比を表 2.7.6.2.4-6 に示した。

AUC_{24h} 及び C_{max} の結果より, 100 mg TID 群では, 投与 10 日目の血漿中デラマニド濃度が, 150 mg BID 群に比べ 1.16~1.18 倍高かった。

100 mg TID 群及び 150 mg BID 群では, 投与 10 日目の血漿中デラマニドの C_{min} 及び AUC_{24h} が, 300 mg QD 群に比べ 1.93~2.39 倍高かった。

表 2.7.6.2.4-6 デラマニド及び代謝物に関する投与 10 日目の C_{max} , C_{min} , AUC_{24h} の 150 mg BID 群/300 mg QD 群比, 100 mg TID 群/300 mg QD 群比, 100 mg TID 群/150 mg BID 群比

代謝物	パラメータ	100 mg TID 群/300 mg QD 群比	150 mg BID 群/300 mg QD 群比	100 mg TID 群/150 mg BID 群比
デラマニド	C_{max} (ng/mL)	1.47	1.24	1.18
	C_{min} (ng/mL)	2.39	2.28	1.05
	AUC_{24h} (h.ng/mL)	2.23	1.93	1.16
DM-6704	C_{max} (ng/mL)	1.36	1.00	1.36
	C_{min} (ng/mL)	1.34	1.08	1.24
	AUC_{24h} (h.ng/mL)	1.38	1.09	1.27
DM-6705	C_{max} (ng/mL)	1.70	1.35	1.26
	C_{min} (ng/mL)	1.80	1.59	1.13
	AUC_{24h} (h.ng/mL)	1.77	1.44	1.23
DM-6706	C_{max} (ng/mL)	1.52	1.12	1.35
	C_{min} (ng/mL)	1.48	1.17	1.26
	AUC_{24h} (h.ng/mL)	1.52	1.18	1.29

<資料番号 5.3.3.1-04 : Table 9.1.3.3.3-1 より作成>

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

36 例中 28 例 (77.8%) がデラマニド 300 mg/日を全 10 日間投与された。投与中止した 8 例の投与期間は, 8 日間が 1 例 (2.8%) , 7 日間が 1 例 (2.8%) , 6 日間が 2 例 (5.6%) , 5 日間が 2 例 (5.6%) , 4 日間が 1 例 (2.8%) , 2 日間が 1 例 (2.8%) であった。

ii) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.2.4-7 に示した。

有害事象は, デラマニド 300 mg QD 群では 12 例中 11 例 (91.7%) , 150 mg BID 群では 12 例中 8 例 (66.7%) , 100 mg TID 群では 12 例中 10 例 (83.3%) であった。

最もよく見られた有害事象 (10% 以上) は, 頭痛 (50.0%) , 悪心 (44.4%) , 不眠症 (19.4%) , 下痢, 背部痛, 浮動性めまい (各 13.9%) , 腹痛, 嘔吐 (各 11.1%) であった。有害事象は, 150 mg BID 群が最も少なかったが, この要因は悪心, 頭痛及び不眠症が他の群に比べ少ない

ことであった。

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.2.4-7 に示した。

副作用は、デラマニド 300 mg QD 群では 12 例中 10 例 (83.3%)、150 mg BID 群では 12 例中 7 例 (58.3%)、100 mg TID 群では 12 例中 10 例 (83.3%) であった。有害事象と同様に、副作用も 150 mg BID 群が最も少なかった。

iv) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

本治験で重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

本治験では 8 例が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、頭痛、血便排泄（各 3 例）、下痢、吐血（各 1 例）であった。中止例数は、300 mg QD 群及び 100 mg TID 群ではいずれも 3 例、150 mg BID 群では 2 例であり、群間差は認められなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象はなかった。

vii) 臨床検査、副腎機能検査

治験期間を通しての臨床検査値

生化学検査では、投与前値からの基準値を超える変化の傾向は認められなかった。

血液学的検査では、いずれの項目でも特記すべき変動は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

尿検査において、男性被験者 1 例（150 mg BID 群）に尿 pH の変動が認められた。

viii) バイタルサイン

バイタルサインでは、臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

ix) 心電図検査

心電図検査では、カテゴリカルな変動は認められなかった。

(f) 結論

デラマニド 300 mg QD、150 mg BID、100 mg TID 投与のいずれの用法でも、血漿中デラマニド濃度は投与 10 日目までに定常状態に達したが、3 種類の代謝物（DM-6704、DM-6705、DM-6706）の濃度はいずれも定常状態に達しなかった。

AUC_{24h} 及び C_{max} の結果より、100 mg TID 投与では、150 mg BID 投与に比べ投与 10 日目の

血漿中デラマニド濃度が 1.16～1.18 倍高かった。

100 mg TID 及び 150 mg BID 投与では、300 mg QD 投与に比べ投与 10 日目の血漿中デラマニドの C_{min} 及び AUC_{24h} が 1.93～2.39 倍高かった。

300 mg QD, 150 mg BID, 100 mg TID 投与のいずれも健康成人に対し安全で、忍容性が認められたが、有害事象が最も少ない 150 mg BID 投与が、最も忍容性が高い用法と考えられた。

デラマニドはいずれの用法でも、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に臨床的に問題となる可能性のある影響を及ぼさなかった。

(4) 付録

(a) 有害事象及び副作用

表 2.7.6.2.4-7 有害事象及び副作用

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				副作用			
	300 mg QD (n = 12)	150 mg BID (n = 12)	100 mg TID (n = 12)	合計 (n = 36)	300 mg QD (n = 12)	150 mg BID (n = 12)	100 mg TID (n = 12)	合計 (n = 36)
	発現 例数	発現 %	発現 例数	発現 %	発現 例数	発現 %	発現 例数	発現 %
全事象 ^a	11	91.7	8	66.7	10	83.3	29	80.6
心臓障害			1	8.3		1	2.8	
頻脈			1	8.3		1	2.8	
耳および迷路障害	2	16.7	2	16.7		4	11.1	
耳鳴	1	8.3	1	8.3		2	5.6	
回転性めまい	1	8.3	2	16.7		3	8.3	
胃腸障害	7	58.3	3	25.0	7	58.3	2	16.7
腹痛			2	16.7	4	11.1	2	16.7
便秘	2	16.7			1	8.3	1	8.3
歯不快感	1	8.3			1	2.8		
下痢	2	16.7			3	25.0	2	16.7
口内乾燥			1	8.3	1	2.8		
消化不良	1	8.3			1	2.8		
吐血	1	8.3			1	2.8	1	2.8
血便排泄	1	8.3			3	8.3	2	16.7
恶心	7	58.3	2	16.7	16	44.4	7	58.3
嘔吐	1	8.3	1	8.3	4	11.1	1	8.3
			2	16.7	7	58.3	2	16.7
			1	8.3	1	8.3	2	16.7
			2	16.7	4	11.1	1	8.3
			7	58.3	10	83.3	7	58.3
			1	8.3	1	8.3	1	8.3
			29	80.6	29	80.6	29	80.6

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も1症例として数えた。

表 2.7.6.2.4-7 有害事象及び副作用（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				副作用			
	300 mg QD (n = 12)	150 mg BID (n = 12)	100 mg TID (n = 12)	合計 (n = 36)	300 mg QD (n = 12)	150 mg BID (n = 12)	100 mg TID (n = 12)	合計 (n = 36)
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象 ^a	11	91.7	8	66.7	10	83.3	29	80.6
全身障害および投与局所様態	2	16.7			1	8.3	3	8.3
胸部不快感	1	8.3			1	8.3	2	5.6
胸痛	1	8.3			1	2.8	1	2.8
感染症および寄生虫症	2	16.7			3	25.0	5	13.9
麦粒腫					1	8.3	1	8.3
膿感染	1	8.3			1	8.3	2	5.6
ウイルス性上気道感染	1	8.3			1	8.3	1	2.8
筋骨格系および結合組織障害	2	16.7	3	25.0	4	33.3	9	25.0
関節痛			1	8.3			1	2.8
背部痛			1	8.3	4	33.3	5	13.9
肋軟骨炎			1	8.3			1	2.8
筋骨格不快感			1	8.3			1	2.8
筋痛	1	8.3					1	2.8
頸部痛	1	8.3					1	2.8
神経系障害	10	83.3	5	41.7	8	66.7	23	63.9
浮動性めまい	4	33.3	1	8.3			5	13.9
味覚異常	2	16.7			1	8.3	2	16.7
頭痛	8	66.7	4	33.3	6	50.0	18	50.0
錯覚			1	8.3			1	2.8
嗅覚錯誤	1	8.3					1	2.8
傾眠					1	8.3	1	2.8

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も1症例として数えた。

表 2.7.6.2.4-7 有害事象及び副作用（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				副作用			
	300 mg QD (n = 12)	150 mg BID (n = 12)	100 mg TID (n = 12)	合計 (n = 36)	300 mg QD (n = 12)	150 mg BID (n = 12)	100 mg TID (n = 12)	合計 (n = 36)
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象 ^a	11	91.7	8	66.7	10	83.3	29	80.6
精神障害	2	16.7	1	8.3	5	41.7	8	22.2
早朝覚醒			1	8.3	1	2.8		
不眠症	2	16.7	1	8.3	4	33.3	7	19.4
腎および尿路障害	1	8.3			1	2.8		
排尿困難	1	8.3			1	2.8		
生殖系および乳房障害	1	8.3			1	2.8	1	8.3
不規則月経	1	8.3			1	2.8	1	8.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	25.0	1	8.3			4	11.1
鼻出血	2	16.7					2	5.6
口腔咽頭痛 ^b	1	8.3					1	2.8
咽喉刺激感			1	8.3			1	2.8
皮膚および皮下組織障害	1	8.3	1	8.3	3	8.3		
多汗症			1	8.3			1	2.8
そう痒症	1	8.3					1	2.8
発疹					1	2.8		

事象名 : MedDRA ver 10.1

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も 1 症例として数えた。^b MedDRA ver 10.1 では該当する基本語 (Preferred Term, PT) がなく、MedDRA ver 11.1 の基本語を記載した。

治験薬との関連性を「関連あり」, 「関連があるかもしれない」, 「おそらく関連なし」, 「関連なし」の 4 分類で判定した。

「関連あり」, 「関連があるかもしれない」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.1-04 : CT-7.2.1, CT-7.2.2, CT-7.3.1, CT-7.3.2 より作成>

2.7.6.2.5 旧製法製剤* 7 日間 EBA 試験（外国人、旧製剤：242-■-102 試験、添付
資料番号 5.3.3.2-01）【参考資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核患者にデラマニド（旧製法製剤*）400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	反復投与、単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較
対象	肺結核患者
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 治験開始前に文書による同意が得られた者 2) 18 歳以上、64 歳以下の男女 3) 未治療で合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核と新たに診断された者 4) X 線検査で肺結核の所見が認められた者 5) 抗酸菌の直接顕微鏡検査で喀痰陽性が認められた者 6) 十分量（一晩で約 10 mL 以上）の喀痰を生成できる者 7) 体重が 40～60 kg の者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 治療の遅れが許容されない又は速やかに入院する必要がある全身状態不良の者 2) HIV-1/2 Ab 陽性の者 3) スクリーニング検査時の喀痰の薬剤感受性検査でリファンピシン耐性株が検出された者 4) スクリーニング検査の来院前 3 カ月以内に <i>M. tuberculosis</i> に対し活性を有する薬剤の投与を受けた者 5) ニトロ-イミダゾール誘導体又はイソニアジド誘導体に対しアレルギーの既往歴を有する者 6) 重篤な合併症又は腎機能障害を有する者 7) 出血障害が確認されている又は出血障害の家族歴がある者 8) 重度の肺外結核（粟粒結核、腹部結核、泌尿生殖器結核、骨関節結核、結核性髄膜炎）と診断された者 9) ニューロパチー、精神病又はてんかんを有する者 10) 治療が完遂していない又は治療完遂後 3 年以内に再発した結核の既往歴がある者 11) 珪肺症、肺線維症又は結核を除く他の肺疾患を有する者 12) 心電図検査で臨床的に問題となる変動が認められる者 13) 臨床的に問題となる心血管障害を有する者 14) 糖尿病のインスリン治療を行っている者 15) 慢性閉塞性肺疾患又は喘息を有し、テオフィリンを服用している者

項目	内容
	<p>16) 臨床的に問題となる代謝、胃腸、神経、精神又は内分泌系の疾患、悪性腫瘍又はその他の異常のある者</p> <p>17) イソニアジドの使用が禁忌の疾患又は症状を有する者</p> <p>18) アルコール乱用又は薬物乱用が確認されている又は疑われる者</p> <p>19) スクリーニング検査の来院前1ヵ月以内に治験薬投与を受けた者</p> <p>20) 同意書に記載された期間内に、妊娠中、授乳中、妊娠する又は父親になる意志のある者</p>
使用薬剤、ロット番号	<p>被験薬 デラマニド 100 mg 錠（旧製法製剤*），ロット番号：[REDACTED]</p> <p>対照薬 イソニアジド 100 mg 錠、ロット番号：[REDACTED]</p>
用量及び投与方法	<p>被験者を、以下の2群のいずれかに無作為割付けし、各治験薬を非盲検下で7日間反復経口投与した。</p> <p>1) デラマニド群：標準食の朝食後10分以内に、デラマニド 100 mg 錠を4錠、1日1回7日間反復経口投与した。</p> <p>2) イソニアジド群：標準食の朝食の60分以上前に、イソニアジド 100 mg 錠を3錠、1日1回7日間反復経口投与した。</p>
投与期間	7日間
目標被験者数	各群12例
目標被験者数の設定根拠	各群12例という目標被験者数は、本治験と同様なデザインの第II相試験と同程度であり、デラマニド 400 mg を反復経口投与した際の標準EBA (0-2) を評価するのに十分な例数と考えた。各群の例数設定は、本治験の目的の達成に十分なものであると考えた。
評価項目	<p>有効性 主要評価項目：治験薬投与前期間及び治験薬投与期間の投与2日目に採取した喀痰検体から求める標準EBA [EBA (0-2)] 副次的評価項目：治験薬投与前期間並びに治験薬投与期間（投与0～7日目及び投与2～7日目）に採取した喀痰検体の培養による生菌数減少の傾き [Slope (0-7) 及び Slope (2-7)] (直線回帰係数)</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査（血清コルチゾール、ACTHを含む）、体重、バイタルサイン、心電図検査</p> <p>薬物動態 デラマニド及びその代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706）の薬物動態パラメータ [投与1日目の C_{max}, t_{max}, AUC_t, AUC_{τ}, AUC_{∞}, λ_z, $t_{1/2,z}$, $AUC\%_{Extrap}$, MRT, 投与7日目の C_{max}, t_{max}, AUC_{τ}, R_1 (投与7日目の C_{max}/投与1日目の C_{max}), R_2 (投与7日目の AUC_{τ}/投与1日目の AUC_{τ}),</p>

項目	内容
	R_3 (投与 7 日目の AUC_t/AUC_∞)]
解析方法	<p>連続変数は記述統計量を用いて示し、カテゴリカルデータは絶対及び相対頻度（例数及び割合）で示した。</p> <p>特に明記しない限り、記述統計量は観測されたデータのみで示した。欠測データは補完しなかった。また、観察で欠測があっても、相対頻度の算出には考慮しなかった。投与前値が欠測した場合、投与前値からの変化量は算出しなかった。</p> <p>脱落が生じた場合に補完するため、必要に応じて LOCF 法を用いた。特に明記しない限り、投与前値は治験薬の初回投与前の最終測定値とした。標準 EBA (0-2) の投与前値は、治験薬投与前期間に喀痰を 2 回採取し測定した平均値とした。心電図検査の投与前値は、投与前日に測定した平均値とした。</p>
治験実施医療機関	南アフリカ共和国 1 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.5-1 に示した。

表 2.7.6.2.5-1 治験スケジュール

期間	治験薬投与前期間			治験薬投与期間				追跡		
	1	2	3	4	5-9	10	11	中止	医療機関 ^a	電話 ^b
Visit 日数	スクリーニング 検査 9~3日前	投与前 2日目	投与 前日	1	2-6	7	8			
評価項目										
文書による同意	X									
結核感染確認のための随時喀痰	X									
人口統計学的データ	X									
既往歴、合併症/結核治療歴	X									
入院		X ^c								
適格性の確認		X		X						
選択/除外基準の確認	X			X						
X線撮影	X									
身体的徵候及び症状	X	X		X (投与前)	X	X	X	X	X	
バイタルサイン (収縮期/拡張期血圧、脈拍数、体温、身長、体重) ^d	X	X		X (投与前)	X	X	X	X	X	
心電図検査 ^e	X		X	X	X	X	X	X	X	
血液学的検査、生化学的検査、尿検査 ^f	X			X (投与前)			X	X	X	
尿中薬物スクリーニング検査	X	X ^g								
イソニアジドの尿中薬物スクリーニング検査	X	X ^g								
副腎機能検査 (血清コルチゾール、ACTH)	X			X (投与前)			X	X (投与後)		
血液凝固能検査 (PT、APTT)	X			X (投与前)	X ^h		X	X (投与後)		
HIV検査 ⁱ	X									
血清妊娠検査	X								X	
PCR 遺伝子型検査 ^j				X						
喀痰採取 ^k		X	X	X	X	X	X	X		
無作為割付				X						
治験薬投与				X	X	X				
治験薬投与の遵守確認				X	X	X				
薬物動態用採血及び採尿 ^l				X		X				
薬剤感受性検査 ^m	X ⁿ	X ^o					X			
退院							X	X		
併用薬	↔↔↔↔↔↔↔↔↔↔									
有害事象	↔↔↔↔↔↔↔↔↔↔									

^a 投与終了後 14 日目 (± 1 日)、来院による追跡調査を実施した。

^b 投与終了後 30 日目 (± 5 日)、電話による追跡調査を実施した。

^c スクリーニング検査を完了した被験者は投与前 5 日目から入院可能とし、遅くとも投与前 2 日目までに入院させた。

^d 身長はスクリーニング検査時のみ測定した。

^e スクリーニング検査、投与 8 日目及び医療機関での追跡時では 1 回、投与前日、投与 1, 7 日目では 6 回、投与 2~6 日目では 2 回実施した。

^f ディップスティック検査で臨床的に異常な所見が認められた場合は、尿検査一式を実施した。

^g スクリーニング検査実施後から入院までを自宅で過ごした被験者について実施した。

^h 投与 4 日目に実施した。

ⁱ 検査前後のカウンセリングを全被験者に実施した。

^j イソニアジド群に割付けられた被験者のみ実施した。

^k 投与前 2 日目から 7 日目まで、開始から 16 時間後までの喀痰を採取した。毎回の採取は 15~16 時に開始し、翌日の治験薬投与前には終了した。投与 8 日目の朝にて喀痰採取は終了した。

¹ デラマニド群に割付けられた被験者のみ、投与 1 日目及び 7 日目の投与前、投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間に実施した。投与 1 日目の投与前及び投与 7 日目の投与後 6 時間の検体を用いて未知の代謝物の探索を行った。なお、投与 1 日目の投与前及び投与 7 日目については尿の採取も行った。

^m デラマニド及びイソニアジドの MIC は、すべての単離株について寒天比率法で治験終了時にまとめて測定した。

ⁿ 除外基準の評価の一部として、リファンピシン耐性株の有無を確認した。

^o 汎用される結核治療薬に対する薬剤感受性検査を、すべての単離株について MGIT で実施した。

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 9.5-1 より作成>

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

本治験では、34 例をスクリーニング検査し、このうち 24 例がデラマニド群又はイソニアジド群（各群 12 例）のいずれかに無作為割付けされた。24 例全例が治験を完了した。

(b) 解析したデータセット

安全性解析対象及び有効性解析対象は、無作為割付けされた 24 例全例とした。薬物動態解析対象は、デラマニド群 12 例全例とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.5-2 に示した。

年齢（平均値）が、デラマニド群で 30.9 歳、イソニアジド群で 40.6 歳であり、イソニアジド群に比べデラマニド群はやや低かった。

表 2.7.6.2.5-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象）

	統計量	デラマニド群 N = 12	イソニアジド群 N = 12	合計 N = 24
性別				
男性	n (%)	5 (41.7)	5 (41.7)	10 (41.7)
女性	n (%)	7 (58.3)	7 (58.3)	14 (58.3)
婚姻の状態				
未婚	n (%)	8 (66.7)	6 (50.0)	14 (58.3)
既婚	n (%)	3 (25.0)	5 (41.7)	8 (33.3)
離婚	n (%)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (8.3)
人種				
黒人	n (%)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (8.3)
有色人種	n (%)	10 (83.3)	12 (100.0)	22 (91.7)
年齢（歳）				
	平均値（標準偏差）	30.9 (9.42)	40.6 (12.06)	35.8 (11.68)
	変動係数	30.5	29.7	32.7
	中央値	28.0	42.5	39.5
	最小/最大	19 / 45	20 / 63	19 / 63
身長（m）				
	平均値（標準偏差）	1.611 (0.075)	1.609 (0.103)	1.610 (0.088)
	変動係数	4.7	6.4	5.5
	中央値	1.605	1.595	1.595
	最小/最大	1.50 / 1.74	1.49 / 1.81	1.49 / 1.81
体重（kg）				
	平均値（標準偏差）	50.10 (5.443)	45.95 (4.335)	48.03 (5.258)
	変動係数	10.9	9.4	10.9
	中央値	49.50	46.00	47.45
	最小/最大	42.0 / 57.7	40.2 / 52.5	40.2 / 57.7
BMI (kg/m ²)				
	平均値（標準偏差）	19.37 (2.314)	17.88 (2.374)	18.62 (2.415)
	変動係数	12.0	13.3	13.0
	中央値	19.23	17.64	18.05
	最小/最大	16.0 / 24.1	14.2 / 22.5	14.2 / 24.1

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.2-1 より作成>

(d) 有効性

i) 主要評価項目

標準EBA (0-2) を表 2.7.6.2.5-3 に示した。

平均標準EBA (0-2) は、デラマニド群で 0.07、イソニアジド群で 0.54 と、イソニアジド群と比べてデラマニド群で低かった。

表 2.7.6.2.5-3 標準EBA (0-2)

	統計量	デラマニド群 N = 12	イソニアジド群 N = 12
EBA (0-2)			
	N	12	12
	平均値	0.07	0.54
	標準偏差	0.179	0.293
	変動係数	274.4	53.9
	最小値	-0.2	-0.1
	中央値	0.04	0.60
	最大値	0.4	1
	95% 信頼区間	[-0.05; 0.18]	[0.36; 0.73]

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.4-1 より作成>

ii) 副次的評価項目

Slope (0-7) 及び Slope (2-7) を表 2.7.6.2.5-4 に示した。

平均 Slope (0-7) 及び平均 Slope (2-7) は、デラマニド群でそれぞれ 0.05 及び 0.06、イソニアジド群で 0.21 及び 0.13 であり、投与開始後最初の 2 日間ではイソニアジドが最も生菌数を減少させることを示した。

デラマニド群及びイソニアジド群のいずれも、投与前から投与 7 日目までの喀痰中の生菌数を減少させた。これは、投与 0~7 日目（平均値 : -0.05 及び -0.21）及び投与 2~7 日目（平均値 : -0.06 及び -0.13）の負の傾き（直線回帰係数）で示された。

表 2.7.6.2.5-4 Slope (0-7) 及び Slope (2-7)

統計量	デラマニド群 N = 12	イソニアジド群 N = 12
Slope (0-7)		
N	12	12
平均値	0.05	0.21
標準偏差	0.081	0.105
変動係数	168.0	49.1
最小値	-0.1	0
中央値	0.05	0.20
最大値	0.2	0.4
95% 信頼区間	[0.00; 0.10]	[0.15; 0.28]
Slope (2-7)		
N	12	12
平均値	0.06	0.13
標準偏差	0.078	0.134
変動係数	126.7	102.4
最小値	-0.1	-0.1
中央値	0.07	0.10
最大値	0.2	0.4
95% 信頼区間	[0.01; 0.11]	[0.05; 0.22]

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.4-2 より作成>

生菌数を表 2.7.6.2.5-5 に示した。

デラマニド群の平均生菌数は投与前値（投与前 2 日目及び投与前日の生菌数の平均値）と比べて投与 2 日目で $4016.35 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 減少しており、投与 7 日目では $9023.44 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 減少していた。イソニアジド群では、投与前値と比べて投与 2 日目で $16009.29 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 減少しており、投与 7 日目では $18453.91 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 減少していた。

表 2.7.6.2.5-5 生菌数

統計量	デラマニド群 N = 12		イソニアジド群 N = 12	
	実数 ($\times 10^3$)	対数	実数 ($\times 10^3$)	対数
投与前2日目				
平均値	14923.3	6.83	18071.3	7.03
標準偏差	20921.03	0.552	23551.99	0.465
変動係数	140.2	8.1	130.3	6.6
最小値	1540	6.2	1205	6.1
中央値	5230.0	6.70	12750.0	7.11
最大値	68500	7.8	89000	7.9
投与前日				
平均値	13932.1	6.84	20609.6	6.72
標準偏差	15928.04	0.662	30961.21	1.334
変動係数	114.3	9.7	150.2	19.9
最小値	146	5.2	1	2.8
中央値	7000.0	6.84	13350.0	7.12
最大値	54500	7.7	115000	8.1
投与前値*				
平均値	14427.7	6.90	19630.0	7.08
標準偏差	17333.50	0.517	26504.94	0.449
変動係数	120.1	7.5	135.0	6.3
最小値	928	6.0	1123	6.1
中央値	7700.0	6.88	14493.8	7.16
最大値	61500	7.8	102000	8.0
投与1日目				
平均値	10223.3	6.75	4932.7	6.45
標準偏差	8784.27	0.631	4824.73	0.567
変動係数	85.9	9.3	97.8	8.8
最小値	195	5.3	152	5.2
中央値	8750.0	6.94	3375.0	6.53
最大値	25850	7.4	16050	7.2
投与2日目				
平均値	10411.4	6.77	3620.7	6.00
標準偏差	8862.69	0.627	6638.87	0.806
変動係数	85.1	9.3	183.4	13.4
最小値	147	5.2	55	4.7
中央値	8175.0	6.91	1117.5	6.05
最大値	24750	7.4	23800	7.4
投与3日目				
平均値	10954.3	6.76	1800.6	6.03
標準偏差	9928.80	0.639	1326.20	0.602
変動係数	90.6	9.4	73.7	10.0
最小値	182	5.3	47	4.7
中央値	8675.0	6.93	1962.5	6.28
最大値	29900	7.5	4450	6.6
投与4日目				
平均値	11543.3	6.80	1350.8	5.79
標準偏差	11268.92	0.650	1234.50	0.734
変動係数	97.6	9.6	91.4	12.7
最小値	170	5.2	29	4.5
中央値	7950.0	6.90	987.5	5.99
最大値	42000	7.6	3435	6.5
投与5日目				
平均値	9412.3	6.73	1134.7	5.63
標準偏差	8243.00	0.626	1610.03	0.714
変動係数	87.6	9.3	141.9	12.7
最小値	177	5.2	38	4.6
中央値	7325.0	6.86	837.5	5.91
最大値	29650	7.5	5770	6.8
投与6日目				
平均値	10083.9	6.66	907.8	5.57
標準偏差	13444.49	0.705	1050.83	0.742
変動係数	133.3	10.6	115.8	13.3
最小値	87	4.9	14	4.2
中央値	5950.0	6.77	780.0	5.89
最大値	50000	7.7	3570	6.6
投与7日目				
平均値	5404.3	6.41	1176.1	5.39
標準偏差	6190.77	0.628	1676.14	1.099
変動係数	114.6	9.8	142.5	20.4
最小値	147	5.2	1	3.1
中央値	2787.5	6.44	376.3	5.56
最大値	19600	7.3	5400	6.7

* 投与前値は投与前2日目及び投与前日の生菌数 (CFU) の平均

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.4-3 より作成 >

寒天比率法を用いて、デラマニド及びイソニアジドの MIC を評価した。寒天培地での培養下 (21 日間以内, 37°C) , 50%以上の菌株の発育を阻止するデラマニド又はイソニアジドの最小濃度を MIC₅₀ と定義した。同様に、90%以上の菌株の発育を阻止するデラマニド又はイソニアジドの最小濃度を MIC₉₀ と定義した。MIC₅₀ 及び MIC₉₀ を表 2.7.6.2.5-6 に示した。

MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、デラマニドでは 0.012 µg/mL (範囲 : 0.006~0.024 µg/mL) , イソニアジドでは 0.098 µg/mL (範囲 : 0.098~6.250 µg/mL) であり、いずれも薬剤投与による変化は認められなかった。

表 2.7.6.2.5-6 MIC₅₀ 及び MIC₉₀

投与群	デラマニド群 N = 12		イソニアジド群 N = 12	
	デラマニド	イソニアジド	デラマニド	イソニアジド
投与前2日目				
MIC (µg/mL)				
結果なし	0	0	0	0
0.006	3	0	3	0
0.012	8	0	9	0
0.024	1	0	0	0
0.098	0	11	0	12
6.25	0	1	0	0
範囲	[0.006; 0.024]	[0.098; 6.250]	[0.006; 0.012]	[0.098; 0.098]
MIC ₅₀	0.012	0.098	0.012	0.098
MIC ₉₀	0.012	0.098	0.012	0.098
投与8日目				
MIC (µg/mL)				
結果なし	1	1	0	0
0.006	3	0	4	0
0.012	7	0	8	0
0.024	1	0	0	0
0.098	0	10	0	12
6.25	0	1	0	0
範囲	[0.006; 0.024]	[0.098; 6.250]	[0.006; 0.012]	[0.098; 0.098]
MIC ₅₀	0.012	0.098	0.012	0.098
MIC ₉₀	0.012	0.098	0.012	0.098

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.4-4 より作成>

(e) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

1) デラマニド

デラマニド及び代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706) の単回投与後 (投与 1 日目) 及び反復投与後 (投与 7 日目) の血漿中デラマニド及び代謝物濃度の推移を図 2.7.6.2.5-1 に示した。

投与 7 日目の平均血漿中デラマニド濃度は 0 及び 24 時間で同程度であったことから、投与 7 日目までに定常状態となっていることが示唆された。

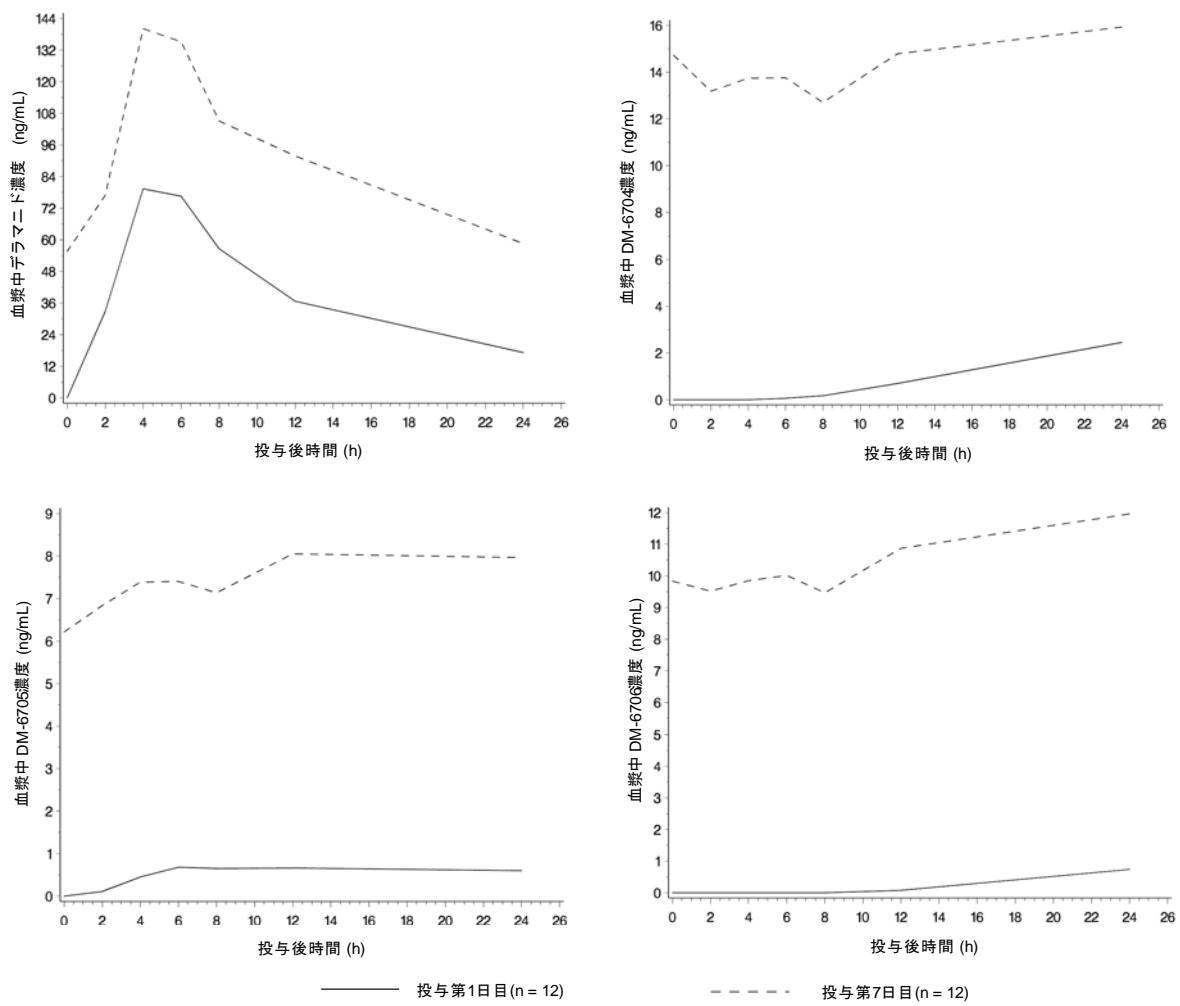


図 2.7.6.2.5-1 単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中デラマニド及び代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706）濃度

定量下限値 : 0 ng/mL

＜資料番号 5.3.3.2-01 : Figure 11.4-1, Figure 11.4-2, Figure 11.4-3, Figure 11.4-4 より作成＞

ii) 血漿中薬物動態パラメータ

2) デラマニド

デラマニドの単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.5-7 に示した。

デラマニドの反復投与後の平均 C_{max} は、単回投与後に比べ約 65% 高かった。単回投与後の t_{max} は投与後 4~8 時間、定常状態では投与後 4~6 時間であり、単回及び反復投与後で同程度であった。反復投与後の平均 AUC_{τ} は、単回投与後の平均 AUC_{∞} の約 2 倍であった。

表 2.7.6.2.5-7 単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中デラマニド薬物動態パラメータ

		N	平均値	中央値	標準偏差	変動係数	範囲 最小 ~ 最大
単回投与後（投与1日目）：							
C_{max} [ng/mL]	投与1日目	12	93.6	83.9	48.9	52.2	26.5 ~ 199.0
t_{max} [h]	投与1日目	12	5.16	4.98	1.36	26.3	3.95 ~ 8.08
AUC_{τ} [h.ng/mL]	投与1日目	12	943.9	982.5	398.9	42.3	291.0 ~ 1649.1
AUC_{∞} [h.ng/mL]	投与1日目	12	1175.9	1208.6	520.6	44.3	329.8 ~ 1984.5
$t_{1/2,z}$ [h]	投与1日目	12	8.91	7.78	2.43	27.2	7.02 ~ 14.92
MRT [h]	投与1日目	12	14.8	14.1	3.3	22.2	10.6 ~ 21.1
定常状態（投与7日目）：							
C_{max} [ng/mL]	投与7日目	12	154.4	140.9	72.6	47.0	43.9 ~ 313.8
t_{max} [h]	投与7日目	12	5.17	5.98	1.04	20.1	3.97 ~ 6.07
AUC_{τ} [h.ng/mL]	投与7日目	12	2160.6	2217.8	1012.6	46.9	559.7 ~ 4516.4
R_1		12	1.80	1.73	0.73	40.5	0.85 ~ 3.66
R_2		12	2.52	2.21	1.43	56.5	0.90 ~ 6.58
R_3		12	2.03	1.86	1.07	52.5	0.74 ~ 4.97

R_1 ：投与 7 日目の C_{max} /投与 1 日目の C_{max} 、 R_2 ：投与 7 日目の AUC_{τ} /投与 1 日目の AUC_{τ} 、 R_3 ：投与 7 日目の AUC_{τ}/AUC_{∞}

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.4-5 より作成>

3) DM-6704

DM-6704 の単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.5-8 に示した。

表 2.7.6.2.5-8 単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中 DM-6704 薬物動態パラメータ

		N	平均値	中央値	標準偏差	変動係数	範囲 最小 ~ 最大
単回投与後（投与1日目）：							
C_{\max} [ng/mL]	投与1日目	12	2.46	2.30	1.11	45.0	0.91 ~ 4.65
t_{\max} [h]	投与1日目	12	23.96	23.97	0.05	0.2	23.85 ~ 24.0
AUC_t [h.ng/mL]	投与1日目	12	20.9	19.8	10.07	48.2	8.46 ~ 41.7
AUC_{τ} [h.ng/mL]	投与1日目	12	21.0	19.8	10.09	48.1	8.48 ~ 41.7
反復投与後（投与7日目）：							
C_{\max} [ng/mL]	投与7日目	12	17.0	15.75	7.93	46.8	6.66 ~ 32.2
t_{\max} [h]	投与7日目	12	16.85	23.99	9.42	55.9	0.00 ~ 24.1
AUC_t [h.ng/mL]	投与7日目	12	348.1	316.0	168.3	48.3	148.0 ~ 659.7
R_1		12	7.82	6.74	4.41	56.4	3.62 ~ 18.4
R_2		12	19.7	17.6	12.9	65.6	7.42 ~ 50.7

R_1 : 投与 7 日目の C_{\max} /投与 1 日目の C_{\max} , R_2 : 投与 7 日目の AUC_{τ} /投与 1 日目の AUC_{τ}

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.4-6 より作成>

4) DM-6705

DM-6705 の単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.5-9 に示した。

表 2.7.6.2.5-9 単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中 DM-6705 薬物動態パラメータ

		N	平均値	中央値	標準偏差	変動係数	範囲 最小 ~ 最大
単回投与後（投与1日目）：							
C_{\max} [ng/mL]	投与1日目	12	0.85	0.85	0.50	58.7	0 ~ 1.61
t_{\max} [h]	投与1日目	10	7.59	6.98	3.38	44.6	3.95 ~ 12.0
AUC_t [h.ng/mL]	投与1日目	12	12.96	13.23	9.07	70.0	0 ~ 25.01
AUC_{τ} [h.ng/mL]	投与1日目	12	12.99	13.25	9.10	70.0	0 ~ 25.10
反復投与後（投与7日目）：							
C_{\max} [ng/mL]	投与7日目	12	8.73	8.77	3.09	35.3	2.58 ~ 13.2
t_{\max} [h]	投与7日目	12	10.5	8.98	7.16	68.1	3.97 ~ 24.1
AUC_t [h.ng/mL]	投与7日目	12	183.1	189.7	67.1	36.6	50.5 ~ 287.7
R_1		10	9.26	8.04	2.89	31.2	6.65 ~ 14.1
R_2		10	15.76	10.79	10.0	63.7	8.20 ~ 35.7

R_1 : 投与 7 日目の C_{\max} /投与 1 日目の C_{\max} , R_2 : 投与 7 日目の AUC_{τ} /投与 1 日目の AUC_{τ}

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.4-7 より作成>

5) DM-6706

DM-6706 の単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.5-10 に示した。

表 2.7.6.2.5-10 単回投与後（投与 1 日目）及び反復投与後（投与 7 日目）の血漿中デラマニド薬物動態パラメータ

		N	平均値	中央値	標準偏差	変動係数	範囲 最小 ~ 最大
単回投与後（投与1日目）：							
C_{\max} [ng/mL]	投与1日目	12	0.74	0.74	0.34	45.7	0.32 ~ 1.42
t_{\max} [h]	投与1日目	12	23.96	23.97	0.05	0.2	23.85 ~ 24.0
AUC_t [h.ng/mL]	投与1日目	12	5.04	4.40	2.92	58.1	1.89 ~ 11.1
AUC_{τ} [h.ng/mL]	投与1日目	12	5.05	4.42	2.93	58.0	1.89 ~ 11.1
反復投与後（投与7日目）：							
C_{\max} [ng/mL]	投与7日目	12	12.1	11.2	5.92	48.9	4.92 ~ 25.9
t_{\max} [h]	投与7日目	12	22.02	24.01	4.68	21.3	12.00 ~ 24.1
AUC_t [h.ng/mL]	投与7日目	12	255.7	235.0	123.71	48.4	105.0 ~ 521.3
R_1		12	17.9	13.5	8.45	47.2	10.0 ~ 34.9
R_2		12	59.3	45.9	32.0	53.9	29.3 ~ 128.9

R_1 : 投与 7 日目の C_{\max} /投与 1 日目の C_{\max} , R_2 : 投与 7 日目の AUC_{τ} /投与 1 日目の AUC_{τ}

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 11.4-8 より作成>

(f) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

デラマニド群では 12 例が、デラマニド 400 mg を 1 日 1 回 7 日間服薬した。イソニアジド群では 12 例が、イソニアジド 300 mg を 1 日 1 回 7 日間服薬した。

ii) 有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.2.5-11 に、器官別大分類別の有害事象を表 2.7.6.2.5-12 に示した。

有害事象は、デラマニド群で 12 例中 5 例 (41.7%)、イソニアジド群で 12 例中 5 例 (41.7%) 発現した。

デラマニド群で最もよく見られた有害事象は胸膜痛で、2 例に発現した。ウイルス性胃炎、腫瘍カンジダ症、不正子宮出血、喀血は、それぞれ 1 例に発現した。

イソニアジド群で最もよく見られた有害事象は便秘、悪心で、それぞれ 2 例に発現した。消化不良、排尿困難、喀血、そう痒症は、それぞれ 1 例に発現した。

発現した 10 例中 6 例 (各群 3 例) の有害事象は、薬剤による処置を行った。10 例中 8 例 (各群 4 例) は、持続的な影響なく回復した。10 例中 2 例 (各群 1 例) は未回復であったが、医学的な処置を必要としなかった。高度な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.2.5-11 有害事象（重症度別）

MedDRA器官別大分類 基本語	重症度							
	デラマニド群				イソニアジド群			
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
安全性解析対象例数	n = 12				n = 12			
有害事象が報告された被験者	3 (25.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	6 (50.0)	3 (25.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	5 (41.7)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (33.3)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.6)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳カンジダ症	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
生殖系および乳房障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
喀血	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
胸膜痛	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

MedDRA ver.7.0

治験薬投与後に発現した有害事象を集計した。

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 14.3.1/8 より作成>

表 2.7.6.2.5-12 有害事象及び副作用

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				副作用				合計 (n = 24)		
	デラマニド群 (n = 12)		イソニアジド 群 (n = 12)		合計 (n = 24)	デラマニド群 (n = 12)		イソニアジド 群 (n = 12)			
	発現 例数	発現 %	発現 例数	発現 %		発現 例数	発現 %	発現 例数			
全事象 ^a	5	41.7	5	41.7	10	41.7		2	16.7	2	8.3
胃腸障害			4	33.3	4	16.7					
便秘			2	16.7	2	8.3		2	16.7	2	8.3
消化不良			1	8.3	1	4.2					
悪心			2	16.7	2	8.3					
感染症および寄生虫症	1	8.3			1	4.2					
ウイルス性胃炎	1	8.3			1	4.2					
脳カンジダ症	1	8.3			1	4.2					
腎および尿路障害			1	8.3	1	4.2					
排尿困難			1	8.3	1	4.2					
生殖系および乳房障害	1	8.3			1	4.2					
不正子宮出血	1	8.3			1	4.2					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	25.0	1	8.3	4	16.7					
喀血	1	8.3	1	8.3	2	8.3					
胸膜痛	2	16.7			2	8.3					
皮膚および皮下組織障害			1	8.3	1	4.2					
そう痒症			1	8.3	1	4.2					

MedDRA ver.7.0

^a 複数の器官別大分類で見られた場合も1症例として数えた。

治験薬との関連性を「関連あり」、「関連なし」の2分類で判定した。「関連あり」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 14.3.1/1, 14.3.1/2, 14.3.1/9 より作成>

2.7.6 個々の試験のまとめ

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別の副作用を表 2.7.6.2.5-13 に、器官別大分類別の副作用を表 2.7.6.2.5-12 に示した。

副作用は 24 例中 2 例 (8.3%) に発現し、いずれもイソニアジド群で認められた便秘であった。

表 2.7.6.2.5-13 副作用（重症度別）

MedDRA器官別大分類	重症度							
	デラマニド群				イソニアジド群			
	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)
安全性解析対象例数	n = 12							
有害事象が報告された被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.6)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.6)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.6)

MedDRA ver.7.0

副作用は、症例報告書において治験薬との関連性が関連ありと判断されたすべての有害事象とした。

＜資料番号 5.3.3.2-01 : Table 14.3.1/9 より作成＞

iv) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の発現はなかった。

vii) 臨床検査

治験期間を通しての臨床検査値

治験期間を通しての臨床検査値の異常はいずれの群においても認められたが、臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

ALT の増加はデラマニド群の 1 例に認められたが、軽度で一過性のものであった。AST の増加はデラマニド群の 1 例及びイソニアジド群の 2 例に認められたが、いずれも軽度で一過性のものであり、個々の臨床的に重要な異常は認められなかった。

viii) バイタルサイン及び体重

収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温、体重では、デラマニド群とイソニアジド群の間に顕著な差は認められなかった。バイタルサインでは、いずれの群でも投与期間中大きな変動は認められなかった。

ix) 心電図検査

心電図検査では、臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。また、心電図の変動は両群で同程度であった。

(g) 結論

本治験で用いたデラマニドの製剤及び用量では、標準 EBA (0-2) 及び 7 日間の投与期間中の殺菌効果は、いずれも低かった。デラマニドの標準 EBA (0-2) は低かったが、投与 4 日目以降、喀痰培養による生菌数の減少が認められたため、より高い血漿中濃度でのデラマニドの抗結核菌活性プロファイルを明らかにするため、高血漿中濃度及び長期投与での活性を評価する必要がある。

デラマニド及びその代謝物の血漿中濃度は 7 日間の投与期間中を通じて上昇した。デラマニドの血漿中濃度は投与 7 日目までにほぼ定常状態に達したが、代謝物はいずれも投与 7 日目までに定常状態に達しなかった。反復投与後の血漿中デラマニドの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は、単回投与後の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値と比較して高かった。これらの結果より、デラマニドは反復投与によりある程度累積することが示唆された。デラマニドの反復投与後の生物学的利用率は、単回投与後の約 2 倍であったが、これは、血漿中薬物濃度を投与後 24 時間までしか測定していないことに起因するものと考えられた。

代謝物の DM-6704, DM-6705, DM-6706 については、投与 1 日目と比較して投与 7 日目では、 C_{max} がそれぞれ 7.8, 9.3, 17.9 倍、 AUC_{τ} がそれぞれ 19.7, 15.8, 59.3 倍高かった。また、いずれの代謝物の血漿中濃度も、デラマニド濃度に比べ低かった。

合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核患者を対象にデラマニド 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の安全性及び忍容性が認められた。

2.7.6.2.6 14 日間 EBA 試験（外国人 : 242-■-101 試験, 添付資料番号 5.3.3.2-02）【評価資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核患者にデラマニド 100, 200, 300, 400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の安全性, 有効性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	反復投与, 多施設, 無作為化, 非盲検
対象	肺結核患者
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 治験開始前に文書による同意が得られる者 2) 18 歳以上, 64 歳以下の男女 3) 未治療で合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核と新たに診断された者 4) 胸部 X 線検査で結核の所見が認められた者 5) 抗酸菌の直接顕微鏡検査で喀痰陽性が認められた者 6) 十分量（一晩で約 10 mL 以上）の喀痰を生成できる者 7) 妊娠可能な女性の場合は, 妊娠検査が陰性で, かつ治験期間中及び最終投与後 12 週間まで, 十分に効果的な方法で避妊することに同意する者 8) 生殖機能を有する男性の場合は, 治験期間中及び最終投与後 12 週間まで適切な方法で避妊することに同意する者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 治療の遅れが許容されない又は速やかに入院する必要がある全身状態不良の者 2) スクリーニング検査時の喀痰の薬剤感受性検査でリファンピシン耐性株が検出された者 3) スクリーニング検査の来院前 3 カ月以内に <i>M. tuberculosis</i> に対し活性を有する薬剤の投与を受けた者 4) ニトロ-イミダゾール誘導体, リファンピシン誘導体, イソニアジド誘導体, ピラジナミド又はエタンブトールに対しアレルギーの既往歴を有する者 5) 重度の肺外結核（粟粒結核, 腹部結核, 泌尿生殖器結核, 骨関節結核, 結核性髄膜炎）と診断された者 6) 治験責任医師等により重度と判断された珪肺症, 肺線維症又は結核を除く他の肺疾患と診断された者 7) 慢性閉塞性肺疾患又は喘息を有する者 8) 臨床的に問題となる合併症, 血清中クレアチニン値が基準値の上限の 1.5 倍以上の腎機能障害, 若しくは ALT 値及び/又は AST 値が基準値の上限の 3 倍以上か, GGT 値が基準値の上限の 3 倍以上で肝機

項目	内容
	<p>能障害又はアルコール乱用の特徴を有する者</p> <p>9) アルコール乱用又は薬物乱用が確認されている又は疑われる者</p> <p>10) ニューロパシー, 精神病又はてんかんを有する者</p> <p>11) 心電図検査で臨床的に問題となる変動 [AV ブロック, QRS 群延長 (男女共に 120 msec 超), 又は QTcB 延長 (男性では 430 msec 超, 女性では 450 msec 超)] が認められる者。QT 延長症候群又はトルサード ド ポアンの家族歴がある者</p> <p>12) 臨床的に問題となる心血管障害を有する又は既往歴がある者</p> <p>13) 出血障害が確認されている又は出血障害の家族歴がある者</p> <p>14) 糖尿病のインスリン治療を行っている者</p> <p>15) 臨床的に問題となる代謝, 胃腸, 神経, 精神又は内分泌系の疾患, 悪性疾患又は他の異常 (本治験の適応疾患以外) を有する者</p> <p>16) リファンピシン, イソニアジド, ピラジナミド又はエタンブトールの使用が禁忌の疾患又は症状を有する者</p> <p>17) 治験期間中の使用禁止医薬品のいずれかを使用する疾患又は症状を有する者, スクリーニング検査の来院前 3 カ月以内にキノロン類及びプレドニゾロンによる治療を受けた者</p> <p>18) スクリーニング検査の来院前 1 カ月以内に治験薬投与を受けた者</p> <p>19) 妊娠又は授乳中の者, 若しくは同意書に記載されている期間内に妊娠する, 又は父親になる意志のある者</p> <p>20) 尿中薬物スクリーニング検査で, メタドン, ベンゾジアゼピン系薬剤, コカイン, アンフェタミン/メタンフェタミン, テトラヒドロカンナビノール, バルビツール酸系薬剤, 三環系抗うつ薬又はアヘン類の最近の使用が判明した者</p> <p>21) ヘルパー/インデューサーT リンパ球 (CD4 細胞) 数が $350 \times 10^6/L$ 以下の者</p> <p>22) ARV 薬療法を行っている者</p>
使用薬剤, ロット番号	<p>被験薬</p> <p>デラマニド 50 mg 錠, ロット番号: [REDACTED]</p> <p>対照薬</p> <p>Rifaxin®錠 (1錠あたりリファンピシン 150 mg, イソニアジド 75 mg, ピラジナミド 400 mg, エタンブトール 275 mg を含む), ロット番号: [REDACTED], [REDACTED]</p>
用量及び投与方法	デラマニドの各用量群には, デラマニド 100, 200, 300, 400 mg (50 mg 錠を 2, 4, 6, 8 錠) を朝食摂取後 10 分以内に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。標準療法群には, 14 日の期間中, Rifaxin®錠を朝食摂取の 60 分以上前に 1 日 1 回 10 日間経口投与した (5 日間投与後, 2 日間の休薬後,

項目	内容
	5 日間投与)。Rifafour [®] 錠の用量は、投与前の被験者の体重に応じて設定した。
投与期間	14 日間
目標被験者数	デラマニドの各用量群はそれぞれ 12 例、標準療法群は 6 例。
目標被験者数の設定根拠	デラマニドの各用量群で設定した 12 例という目標被験者数は、本治験と同様なデザインの第Ⅱ相試験と同程度であり、デラマニド (100, 200, 300, 400 mg) を経口投与した際に Extended EBA を評価するに十分な例数と考えた。また、標準療法群の 6 例という目標被験者数は、実薬対照として妥当なものであると考えた。各群の例数設定は、本治験の目的の達成に十分なものであると考えた。
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目：喀痰培養による <i>M. tuberculosis</i> の生菌数 (CFU)</p> <p>副次的評価項目：治験薬投与前期間及び治験薬投与期間の投与 2 日目に採取した喀痰検体から求める標準 EBA [EBA (0-2)]，治験薬投与前期間及び治験薬投与期間 (投与 0~14 日目) に採取した喀痰検体の培養による生菌数減少の傾き [Slope (0-14)] (直線回帰係数) ，液体培地に接種した喀痰が陽性化するまでの時間</p> <p>安全性</p> <p>有害事象，臨床検査，副腎機能検査，体重，バイタルサイン，心電図検査</p> <p>薬物動態</p> <p>デラマニド及びその代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722) の血漿中濃度，血漿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ [投与 1 日目の C_{max}, t_{max}, C_{24h}, AUC_t, AUC_{24h}, $C_{max, norm}$, $AUC_{t, norm}$, $AUC_{24h, norm}$, 投与 14 日目の C_{max}, t_{max}, C_{24h}, AUC_{24h}, $C_{max, norm}$, $AUC_{t, norm}$, $AUC_{24h, norm}$, R_1 (投与 14 日目の C_{max}/投与 1 日目の C_{max}) , R_2 (投与 14 日目の AUC_{24h}/投与 1 日目の AUC_{24h}) , R_4 (投与 14 日目の C_{24h}/投与 1 日目の C_{24h})]</p>
解析方法	<p>有効性</p> <p><i>M. tuberculosis</i> に対するデラマニドの殺菌効果の評価では、14 日間の投与期間中の生菌数 (\log_{10} CFU/mL) の推移が 2 本の線形回帰線と生菌数減少の傾きが変化した投与開始後日数 (以下、変局点) で最もよく表されると考えられたことから、二相性又は分割型の回帰分析を実施した。すなわち、各被験者の経時的生菌数プロファイルに 2 本の線形回帰線を引き、被験者ごとに治験薬投与前期間と治験薬投与期間 (投与 0~14 日目) で変局点と考えられる点を求めた。各被験者の二相 (初期及び後期) の回帰線の傾きと変局点を最小二乗法で算出し、治験薬投与前期間と治験薬投与期間 (投与 0~14 日目) の生菌数の AUC_{0-14} を台形法で算出した。各被験者の標準</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	<p>EBA [EBA (0-2)] は、以下の対数を用いた計算式により、投与 0 日目 [治験薬投与前期間（投与前 2 日目及び投与前日）の喀痰検体の平均値] 及び投与 2 日目の生菌数の対数の差の 1/2 として求めた。</p> $\text{EBA (0-2)} = (\log_{10} \text{CFU/mL } S_0 - \log_{10} \text{CFU/mL } S_2) / 2$ <p>なお、S_0 及び S_2 は、それぞれ初回（治験薬投与前期間の二つの喀痰検体の平均値）及び投与 2 日目の生菌数を示す。</p> <p>有効性の主要評価項目の解析では、初期 Slope、後期 Slope、変局点、AUC_{0-14} を比較することとした。初期 Slope、後期 Slope、AUC_{0-14} では、群間差を求めるため、治験実施医療機関及び投与群を主効果として ANOVA により群間比較を行った。</p> <p>薬物動態及び安全性</p> <p>連続変数は記述統計量を用いて示し、カテゴリカルデータは絶対及び相対頻度で示した。</p> <p>特に明記しない限り、記述統計量は観察されたデータのみで示した。欠測データは補完しなかった。また、観察で欠測があっても、相対頻度の算出には考慮しなかった。投与前値が欠測した場合、投与前値からの変化量は算出しなかった。</p> <p>脱落が生じた場合に補完するため、必要に応じて LOCF 法を用いた。特に明記しない限り、投与前値は治験薬の初回投与前の最終測定値とした。標準 EBA (0-2) の投与前値は、治験薬投与前期間に喀痰を 2 回採取し測定した平均値とした。心電図検査の投与前値は、投与前日に測定した平均値とした。</p>
治験実施医療機関	南アフリカ共和国 3 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.6-1 に示した。

表 2.7.6.2.6-1 治験スケジュール

^a 投与終了後 14 日目 (± 1 日)、来院による追跡調査を実施した。

^b 投与終了後 30 日目 (\pm 5 日)、電話による追跡調査を実施した。

^cスクリーニング検査を完了した被験者は投与前5日目から入院可能とし、遅くとも投与前2日目までに入院させた。

d スクリーニング検査前 2 週間以内に実施された検査がある場合、画質が適切で治験資料として保管できる場合に限り、スクリーニング検査の結果として採用した

^e 会長はスクリーニング検査時の測定値を

^fスクリーニング検査及び投与 15 日目及び医療機関での追跡時では 1 回、投与前日、投与 1, 7, 14 日目では 6 回、投与 21 日（投与 21 日を除く）、1 月では 3 回実施した。投与の測定時間は 15 分以上で測定した。

回、投与2~13(投与7日目は除く)日目では2回実施した。規定の測定時間の王15分以内

⑤ ティップスティック検査で臨床的に異常な所見が認められ、
h

「採血はいずれの検査日でも同時刻 (±

投与4日目及び7日目のみ実施した。

^k 投与前 2 日目、投与前日及び治験薬投与期間の偶数日目に、開始から 16 時間後までの喀痰を採取した。毎回の採取は 15~16 時間に開始し、翌日の治験薬投与前には終了した。

^l 投与 1, 14 日目の投与前、投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間 (± 15 分) に採取した。

^m 除外基準の評価の一部として、リファンビシン耐性株の有無を確認した。

ⁿ リファンビシン、イソニアジド、エタンプトールに対する薬剤感受性検査を、すべての単離株について MGIT で実施した。

^o デラマニドの MIC は、すべての単離株について寒天比率法で治験終了時にまとめて測定した。

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 9.5-1 より作成>

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

本治験では、119例をスクリーニング検査し、このうち54例がデラマニドの各用量群（100, 200, 300, 400 mg 群、それぞれ12例）又は標準療法群（4剤併用療法、6例）のいずれかに無作為割付けされた。

デラマニドの4用量群では2例（200, 300 mg 群で各1例）が治験を中止し、46例が治験を完了した。標準療法群では6例全例が治験を完了した。

(b) 解析したデータセット

安全性解析対象は、無作為割付けされた54例全例とした。このうち、45例は有効性解析対象（PPS）で、その内訳は、デラマニドの4用量群でそれぞれ10例、標準療法群で5例であった。また、デラマニドの4用量群48例中43例を薬物動態解析対象とした。その内訳は、100, 200, 400 mg 群が11例、300 mg 群が10例であった。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.6-2 に示した。

最も多く認められた既往症は、結核患者で予測されたものであった。併用薬としてATC分類の第3レベルに分類される「結核治療薬」を使用した例数は52例（96.3%）であった。前治療で使用歴が多かった薬剤は、βラクタム系のペニシリン系抗菌薬（21例）及び他の鎮痛解熱薬（20例）であった。

表 2.7.6.2.6-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象）

		デラマニド群				標準療法群 N = 6
		100 mg N = 12	200 mg N = 12	300 mg N = 12	400 mg N = 12	
性別						
男性	n (%)	7 (58.3)	8 (66.7)	7 (58.3)	8 (66.7)	3 (50.0)
女性	n (%)	5 (41.7)	4 (33.3)	5 (41.7)	4 (33.3)	3 (50.0)
年齢（歳）						
	平均値（標準偏差）	37.4 (14.46)	27.2 (7.90)	27.8 (9.30)	30.5 (8.06)	32.3 (7.26)
	中央値	39.5	28.0	24.0	31.0	34.5
	最小～最大	19～58	18～43	21～49	18～43	19～39
BMI(kg/m ²)						
	平均値（標準偏差）	19.132 (3.101)	21.158 (4.632)	20.176 (4.177)	19.320 (2.586)	21.202 (3.403)
	中央値	19.378	20.491	19.289	19.205	21.034
	最小～最大	14.03～24.84	15.46～32.41	15.78～28.76	16.61～24.86	17.31～25.48

N : 投与群の被験者数、n : 被験者数、% : 被験者の割合

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.2-1 より作成>

(d) 有効性

i) 主要評価項目

M. tuberculosis の生菌数の推移に基づくデラマニドの殺菌効果を表 2.7.6.2.6-3 に示した。

回帰線の変局点の平均値は、200 mg 群が 5.8 日、次いで 300 mg 群が 6.8 日、400 mg 群が 7.8 日、100 mg 群が 8.4 日であった。

デラマニドの各用量群における負の傾き (\log_{10} CFU/mL の減少) は、初期（変局点前）の方が後期に比べ大きかった。最も減少が大きかったのは 200 mg 群であった（平均初期 Slope が -0.15、後期 Slope が -0.09）。p 値を算出した結果、初期及び後期の傾きに関して統計学的に有意な群間差は認められず、明らかな用量反応性も認められなかった。

生菌数の AUC_{0-14} の平均値で最も大きかったのは、300 mg 群で、次に 200 mg 群であった。400 及び 100 mg 群ではこれらの群に比べ小さかった。

表 2.7.6.2.6-3 殺菌効果 (PPS)

	デラマニド群				p値
	100 mg N = 10	200 mg N = 10	300 mg N = 10	400 mg N = 10	
初期Slope					
n	10	10	10	10	0.1426
平均値 (標準偏差)	-0.027 (0.125)	-0.150 (0.218)	-0.142 (0.063)	-0.051 (0.132)	
中央値	0.001	-0.091	-0.136	-0.014	
最小～最大	-0.33～0.14	-0.49～0.12	-0.24～-0.03	-0.33～0.13	
後期Slope					
n	10	10	10	10	0.3244
平均値 (標準偏差)	0.007 (0.180)	-0.090 (0.169)	0.035 (0.175)	-0.016 (0.137)	
中央値	-0.057	-0.063	0.007	-0.003	
最小～最大	-0.25～0.34	-0.54～0.07	-0.29～0.39	-0.23～0.19	
変局点					
n	10	10	10	10	0.3717
平均値 (標準偏差)	8.4 (3.63)	5.8 (3.82)	6.8 (2.70)	7.8 (3.33)	
中央値	10	5	6	8	
CV%	43.2	65.9	39.7	42.6	
最小～最大	2～12	2～12	4～12	2～12	
AUC_{0-14}					
n	10	10	10	10	0.1132
平均値 (標準偏差)	2.576 (5.784)	7.672 (7.661)	8.485 (8.580)	2.703 (5.242)	
中央値	0.317	5.490	6.609	3.003	
最小～最大	-4.32～12.92	-3.74～18.59	-3.80～25.40	-5.05～11.56	

AUC_{0-14} : 0～14 日目の \log_{10} 細菌数 - 時間曲線下面積、CV% : 変動係数%、n : 観察数、N : 被験者数

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-1 より作成>

ii) 副次的評価項目

EBA (0-2) 及び Slope (0-14) の結果を表 2.7.6.2.6-4 に示した。

Slope (0-14) は、EBA (0-2) との比較のため、投与 0~14 日目までの回帰線の傾きに、-1 を乗じて正の数として示した。

平均 EBA (0-2) は標準療法群で最も高く、次いで 200 mg 群、100 mg 群、400 mg 群、300 mg 群であった。

平均 Slope (0-14) は標準療法群で最も高かった。デラマニドでは 300 mg 群が最大で、次いで 200 mg 群、100 mg 群、400 mg 群であった。

以上、EBA (0-2) 及び Slope (0-14) は、標準療法群に比べデラマニドの各用量群で低かった。しかし、これらを標準療法群に対する割合で表した場合、EBA (0-2) は 200 mg 群では 34.1%，300 mg 群では 11.8%，Slope (0-14) は 200 mg 群では 58.3%，300 mg 群では 63.1% であり、過去に実施された同様の 4 剤併用療法に対するリファンピシンの割合 [EBA (0-2) は 27.3%，Slope (0-14) は 48.7%] と同程度であった。リファンピシンの場合も用量依存性は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-4 EBA (0-2) 及び Slope (0-14) (PPS)

	デラマニド群				標準療法群	
	100 mg N = 10	200 mg N = 10	300 mg N = 10	400 mg N = 10	N = 5	p 値
EBA (0-2)						
n	10	9	10	10	5	0.0099
平均値 (標準偏差)	0.095 (0.162)	0.177 (0.279)	0.061 (0.157)	0.069 (0.173)	0.519 (0.414)	
中央値	0.077	0.134	0.077	-0.007	0.423	
最小～最大	-0.15～0.36	-0.30～0.52	-0.28～0.21	-0.10～0.40	0.00～1.00	
95%信頼区間	-0.021, 0.211	-0.038, 0.391	-0.051, 0.173	-0.054, 0.193	0.005, 1.032	
Slope (0-14)						
n	10	10	10	10	5	0.1644
平均値 (標準偏差)	0.023 (0.045)	0.060 (0.045)	0.065 (0.094)	0.017 (0.028)	0.103 (0.139)	
中央値	0.007	0.062	0.051	0.023	0.016	
最小～最大	-0.02～0.11	-0.02～0.12	-0.06～0.27	-0.03～0.06	0.01～0.33	
95%信頼区間	-0.009, 0.056	0.028, 0.092	-0.002, 0.132	-0.004, 0.037	-0.069, 0.276	

EBA：早期殺菌効果、n：観察数、N：被験者数

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-3 より作成>

(e) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

1) デラマニド

デラマニド (100, 200, 300, 400 mg) の単回投与後 (投与 1 日目) 及び反復投与後 (投与 14 日目) の血漿中デラマニド濃度の推移を、図 2.7.6.2.6-1 及び図 2.7.6.2.6-2 にそれぞれ示した。

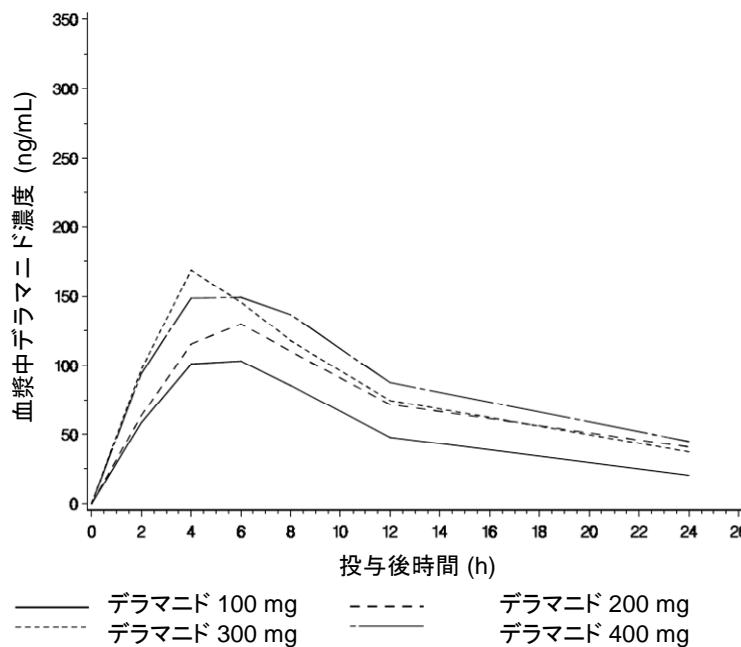


図 2.7.6.2.6-1 単回投与後（投与 1 日目）の血漿中デラマニド濃度

100 mg 群 : n = 11, 200 mg 群 : n = 11, 300 mg 群 : n = 10, 400 mg 群 : n = 11

デラマニドの定量下限値は 0 ng/mL

<資料番号 5.3.3.2-02 : Figure 11.4-1 より作成>

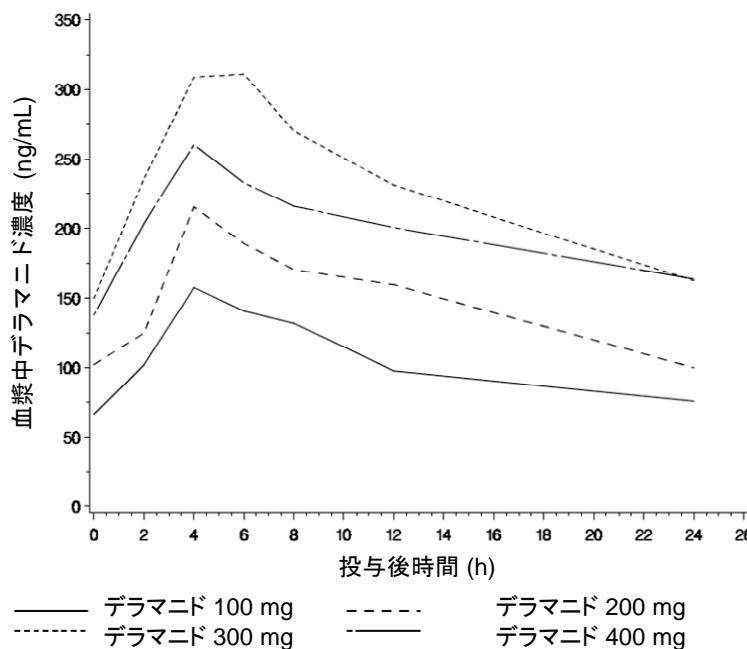


図 2.7.6.2.6-2 反復投与後（投与 14 日目）の血漿中デラマニド濃度

100 mg 群 : n = 11, 200 mg 群 : n = 10, 300 mg 群 : n = 10, 400 mg 群 : n = 11

デラマニドの定量下限値は 0 ng/mL

<資料番号 5.3.3.2-02 : Figure 11.4-2 より作成>

2) DM-6704

デラマニド (100, 200, 300, 400 mg) の単回投与後 (投与 1 日目) 及び反復投与後 (投与 14 日目) の血漿中 DM-6704 濃度の推移を、図 2.7.6.2.6-3 及び図 2.7.6.2.6-4 にそれぞれ示した。

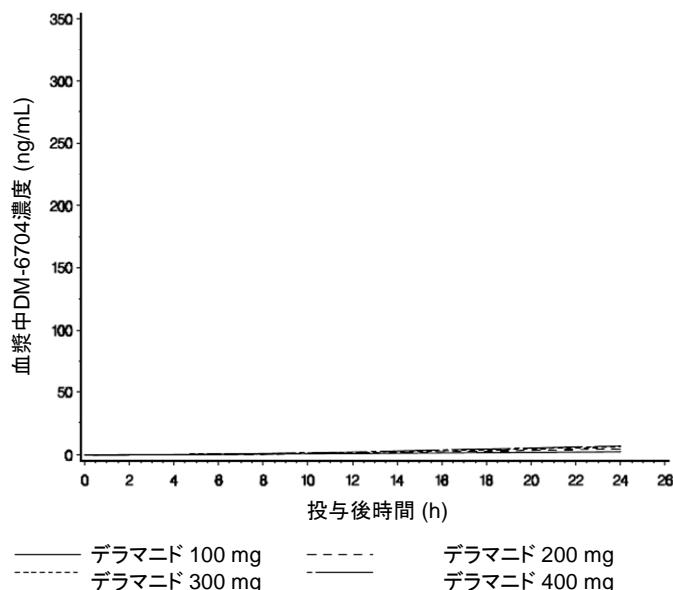


図 2.7.6.2.6-3 単回投与後 (投与 1 日目) の血漿中 DM-6704 濃度

100 mg 群 : n = 11, 200 mg 群 : n = 11, 300 mg 群 : n = 10, 400 mg 群 : n = 11

DM-6704 の定量下限値は 0 ng/mL

<資料番号 5.3.3.2-02 : Figure 11.4-3 より作成>

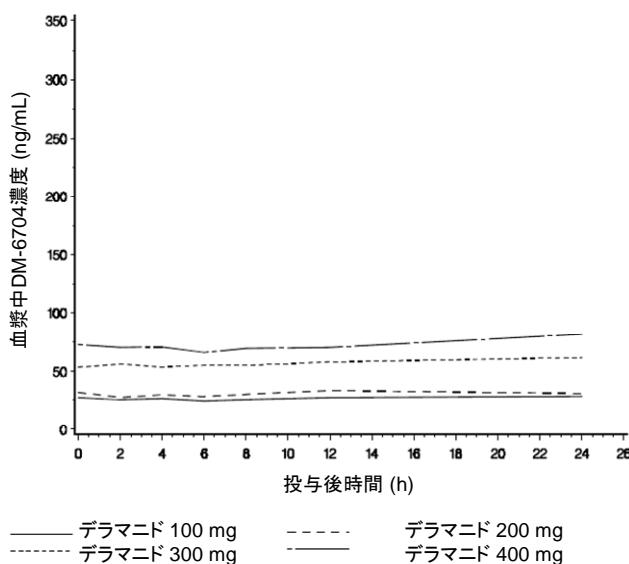


図 2.7.6.2.6-4 反復投与後 (投与 14 日目) の血漿中 DM-6704 濃度

100 mg 群 : n = 11, 200 mg 群 : n = 10, 300 mg 群 : n = 10, 400 mg 群 : n = 10

DM-6704 の定量下限値は 0 ng/mL

<資料番号 5.3.3.2-02 : Figure 11.4-4 より作成>

3) DM-6705

デラマニド (100, 200, 300, 400 mg) の単回投与後 (投与 1 日目) 及び反復投与後 (投与 14 日目) の血漿中 DM-6705 濃度の推移を、図 2.7.6.2.6-5 及び図 2.7.6.2.6-6 にそれぞれ示した。

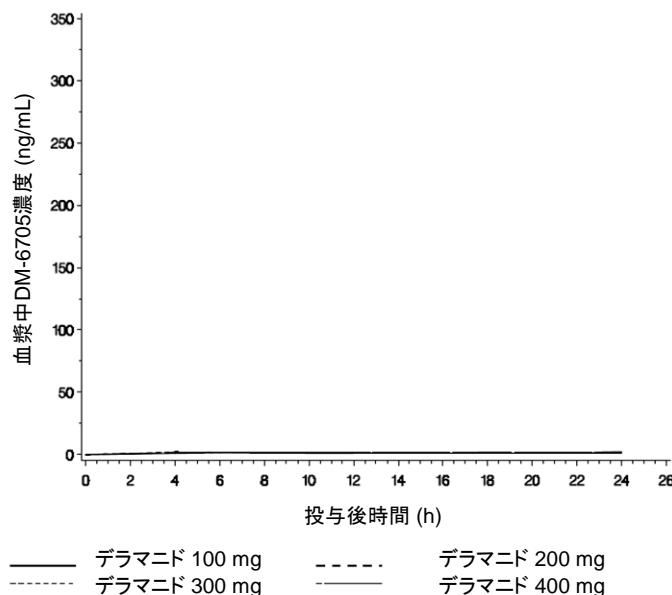


図 2.7.6.2.6-5 単回投与後 (投与 1 日目) の血漿中 DM-6705 濃度

100 mg 群 : n = 11, 200 mg 群 : n = 11, 300 mg 群 : n = 10, 400 mg 群 : n = 11

DM-6705 の定量下限値は 0 ng/mL

<資料番号 5.3.3.2-02 : Figure 11.4-5 より作成>

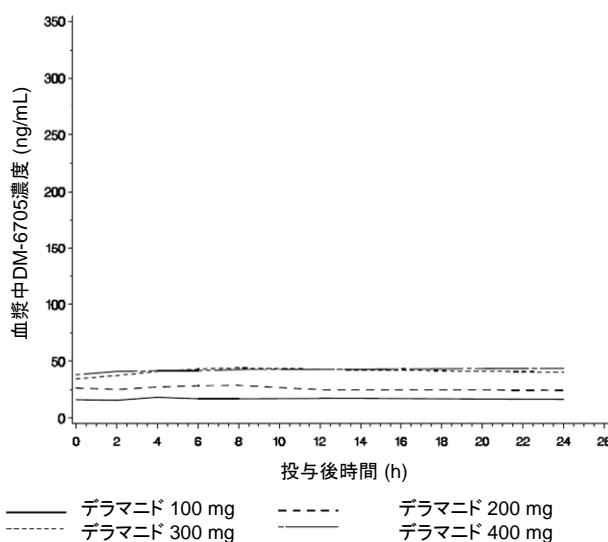


図 2.7.6.2.6-6 反復投与後 (投与 14 日目) の血漿中 DM-6705 濃度

100 mg 群 : n = 11, 200 mg 群 : n = 10, 300 mg 群 : n = 10, 400 mg 群 : n = 11

DM-6705 の定量下限値は 0 ng/mL

<資料番号 5.3.3.2-02 : Figure 11.4-6 より作成>

4) DM-6706

デラマニド (100, 200, 300, 400 mg) の単回投与後 (投与 1 日目) 及び反復投与後 (投与 14 日目) の血漿中 DM-6706 濃度の推移を, 図 2.7.6.2.6-7 及び図 2.7.6.2.6-8 にそれぞれ示した。

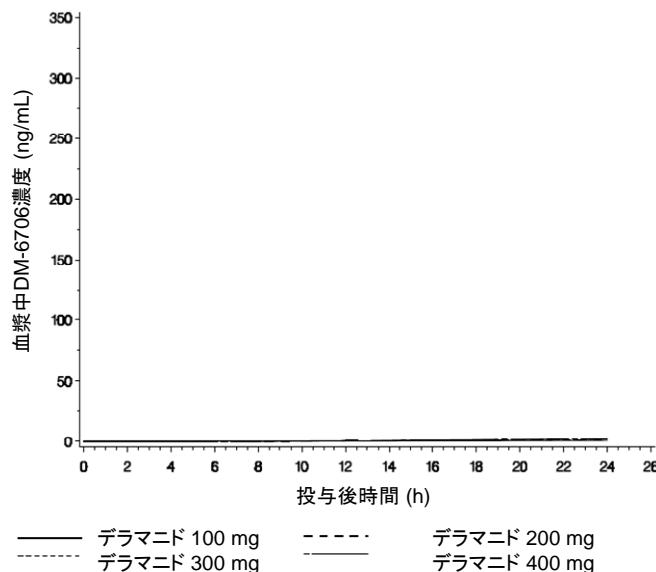


図 2.7.6.2.6-7 単回投与後 (投与 1 日目) の血漿中 DM-6706 濃度

100 mg 群 : n = 11, 200 mg 群 : n = 11, 300 mg 群 : n = 10, 400 mg 群 : n = 11

DM-6706 の定量下限値は 0 ng/mL

<資料番号 5.3.3.2-02 : Figure 11.4-7 より作成>

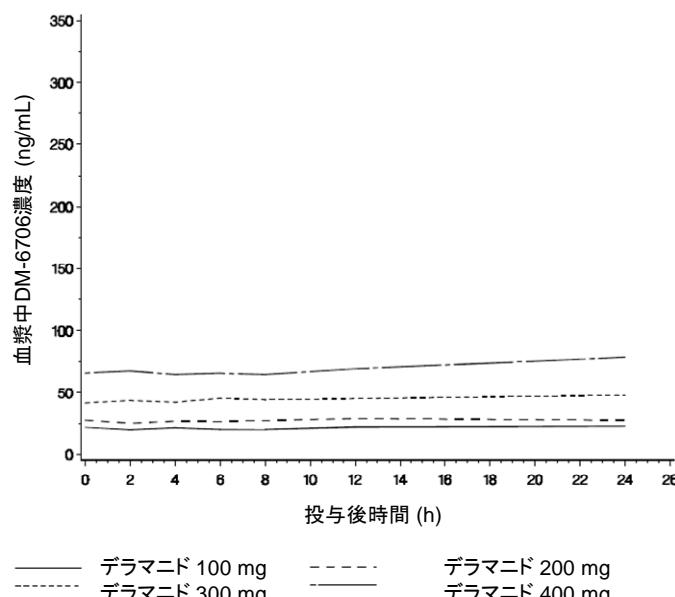


図 2.7.6.2.6-8 反復投与後 (投与 14 日目) の血漿中 DM-6706 濃度

100 mg 群 : n = 11, 200 mg 群 : n = 10, 300 mg 群 : n = 10, 400 mg 群 : n = 11

DM-6706 の定量下限値は 0 ng/mL

<資料番号 5.3.3.2-02 : Figure 11.4-8 より作成>

5) 反復投与後のデラマニド及びその代謝物のトラフ濃度

デラマニド (100, 200, 300, 400 mg) を反復投与 (投与 14 日目) した際のデラマニド及びその代謝物の血漿中トラフ濃度を表 2.7.6.2.6-5 に示した。

表 2.7.6.2.6-5 反復投与後のデラマニド及び全代謝物の血漿中トラフ濃度 (投与 14 日目)

化合物 測定時点	デラマニド群			
	100 mg N = 11	200 mg N = 11	300 mg N = 10	400 mg N = 11
デラマニド				
投与前	66.54	102.19	149.85	137.84
投与後24時間	75.92	99.97	162.34	163.51
DM-6704				
投与前	27.08	31.55	53.74	72.75
投与後24時間	28.07	30.70	61.70	81.69
DM-6705				
投与前	15.84	26.89	34.71	38.43
投与後24時間	16.16	24.98	40.58	43.85
DM-6706				
投与前	22.30	27.93	41.68	66.05
投与後24時間	23.16	27.74	47.83	78.57
DM-6717				
投与前	2.86	4.82	6.67	14.63
投与後24時間	3.08	4.78	8.17	19.54
DM-6718				
投与前	7.16	10.95	12.75	13.83
投与後24時間	8.38	11.76	14.95	17.28
DM-6720				
投与前	4.23	7.36	8.05	8.32
投与後24時間	4.06	7.63	8.87	8.71
DM-6721				
投与前	1.09	2.05	3.00	6.62
投与後24時間	1.16	1.89	3.81	8.25
DM-6722				
投与前	10.96	17.82	29.29	65.05
投与後24時間	11.38	15.84	32.40	91.41

N : 被験者数

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-8 より作成>

ii) 血漿中薬物動態パラメータ

1) デラマニド

デラマニド (100, 200, 300, 400 mg) の単回投与後 (投与 1 日目) のデラマニドの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-6 に, 投与量で補正した薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-7 に, それぞれ示した。

デラマニドの単回投与後, C_{max} , C_{24h} 及び AUC_{24h} の平均値は, 用量增加に伴い増加したが, 増加の程度は用量比以下であり, $C_{max, norm}$ 及び $AUC_{24h, norm}$ 等の体重当たりの投与量で補正した薬物動態パラメータは用量增加に伴い減少した。

表 2.7.6.2.6-6 単回投与後のデラマニドの血漿中薬物動態パラメータ (投与 1 日目)

パラメータ	デラマニド群			
	100 mg N = 11	200 mg N = 11	300 mg N = 10	400 mg N = 11
C_{max} (ng/mL)				
中央値	125.1	140.4	166.9	163.9
平均値 (標準偏差)	123.8 (29.0)	146.7 (55.3)	176.3 (59.1)	181.2 (59.2)
幾何平均	120.8	136.0	168.2	173.1
最小～最大	80.8～186.9	55.9～238.8	93.6～309.7	109.9～304.0
t_{max} (h)				
中央値	4.00	5.97	4.08	5.88
最小～最大	2.08～7.97	1.93～7.97	3.97～6.08	2.08～8.00
C_{24h} (ng/mL)				
中央値	18.51	40.24	32.25	37.02
平均値 (標準偏差)	20.64 (10.32)	40.61 (19.43)	37.13 (19.59)	44.71 (25.36)
幾何平均	18.84	36.84	33.33	39.65
最小～最大	9.82～47.48	20.34～84.89	17.75～83.16	19.62～106.39
AUC_{24h} (h.ng/mL)				
中央値	1237.1	1858.5	1743.4	1963.8
平均値 (標準偏差)	1273.8 (428.3)	1763.8 (643.5)	1998.2 (930.3)	2162.8 (848.8)
幾何平均	1211.5	1656.0	1858.2	2001.3
最小～最大	651.0～2261.2	880.5～3133.3	1164.5～4412.9	820.4～3531.8

N : 被験者数

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-9 より作成>

表 2.7.6.2.6-7 単回投与後のデラマニドの血漿中薬物動態パラメータ（投与 1 日目, 投与量補正）

パラメータ	デラマニド群			
	100 mg N = 11	200 mg N = 11	300 mg N = 10	400 mg N = 11
$C_{max, norm}$ (mg/mL)				
中央値	59.9	41.3	25.7	22.9
平均値 (標準偏差)	62.2 (16.6)	42.6 (14.8)	29.6 (8.9)	23.9 (9.0)
幾何平均	60.4	39.9	28.6	22.3
最小～最大	43.8～101.3	16.5～66.3	22.1～52.3	10.9～43.3
$AUC_{24h, norm}$ (h·mg/mL)				
中央値	568.5	512.3	313.0	263.3
平均値 (標準偏差)	644.3 (247.2)	504.1 (137.2)	335.8 (148.8)	281.9 (111.2)
幾何平均	606.4	485.1	316.6	258.3
最小～最大	330.0～1225.6	259.8～730.0	240.9～745.8	98.4～449.8

N : 被験者数

$AUC_{24h, norm}$: 体重当たりの投与量で補正した AUC_{24h} , $C_{max, norm}$: 体重当たりの投与量で補正した C_{max}

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-10 より作成>

デラマニドの反復投与後（投与 14 日目）のデラマニドの血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-8 に、体重当たりの投与量で補正した薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-9 に、それぞれ示した。

デラマニドの反復投与後の薬物動態プロファイルでは、単回投与時と同様に、投与 14 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値が用量増加に伴い増加したが、増加の程度は用量比以下であり、400 mg 群では 300 mg 群に比べ低かった。

デラマニドの血漿中濃度は、単回投与後に比べ、反復投与後で高かった。平均 R_1 (投与 14 日目の C_{max} /投与 1 日目の C_{max}) は約 1.5, 平均 R_2 (投与 14 日目の AUC_{24h} /投与 1 日目の AUC_{24h}) は 4 用量群で約 2～3 の範囲であった。

表 2.7.6.2.6-8 反復投与後のデラマニドの血漿中薬物動態パラメータ（投与 14 日目）

パラメータ	デラマニド群			
	100 mg N = 11	200 mg N = 10	300 mg N = 10	400 mg N = 11
C_{max} (ng/mL)				
中央値	163.0	234.3	363.5	261.9
平均値 (標準偏差)	174.5 (81.8)	227.8 (84.3)	351.7 (90.1)	285.9 (92.2)
幾何平均	155.7	212.6	339.9	272.6
最小～最大	38.2～375.2	101.6～392.9	192.8～466.0	177.0～446.5
t_{max} (h)				
中央値	3.97	4.03	4.96	4.08
最小～最大	3.90～6.08	2.08～11.98	2.08～7.93	2.25～12.00
C_{24h} (ng/mL)				
中央値	77.69	92.26	161.13	155.80
平均値 (標準偏差)	75.92 (41.84)	99.97 (38.67)	162.34 (54.40)	163.51 (93.10)
幾何平均	62.78	93.21	153.56	139.79
最小～最大	9.72～166.81	49.34～157.95	69.75～268.36	50.36～351.02
AUC_{24h} (h.ng/mL)				
中央値	2256.5	3109.2	5919.3	4547.4
平均値 (標準偏差)	2500.2 (1454.3)	3550.6 (1550.9)	5488.7 (1484.3)	4877.3 (2102.7)
幾何平均	2130.5	3284.0	5282.6	4504.8
最小～最大	465.8～6066.6	1739.3～7085.9	2748.9～7896.6	2455.9～9228.0
R₁				
中央値	1.27	1.66	1.93	1.57
平均値 (標準偏差)	1.42 (0.56)	1.53 (0.41)	2.10 (0.64)	1.66 (0.64)
幾何平均	1.29	1.48	2.02	1.58
最小～最大	0.35～2.23	0.84～2.14	1.30～3.25	1.10～3.38
R₂				
中央値	1.65	1.93	3.34	2.18
平均値 (標準偏差)	1.96 (0.77)	1.93 (0.46)	2.98 (0.90)	2.40 (0.89)
幾何平均	1.76	1.89	2.84	2.25
最小～最大	0.40～2.87	1.40～2.86	1.79～4.30	1.21～4.01
R₄				
中央値	3.51	2.23	4.78	3.40
平均値 (標準偏差)	4.03 (2.27)	2.55 (0.83)	5.05 (2.37)	3.96 (2.05)
幾何平均	3.33	2.43	4.61	3.53
最小～最大	0.53～8.71	1.33～4.2	2.64～10.15	1.89～7.90

N : 被験者数

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-11 より作成>

表 2.7.6.2.6-9 反復投与後のデラマニドの血漿中薬物動態パラメータ（投与 14 日目, 投与量補正）

パラメータ	デラマニド群			
	100 mg N = 11	200 mg N = 10	300 mg N = 10	400 mg N = 11
$C_{max, norm}$ (mg/mL)				
平均値 (標準偏差)	91.1 (48.2)	65.3 (21.3)	59.7 (14.7)	37.0 (12.5)
中央値	86.1	66.5	59.9	36.2
幾何平均	77.9	61.7	57.9	35.2
最小～最大	16.0～203.4	30.0～93.6	32.3～79.4	21.8～63.6
$AUC_{24h, norm}$ (h·mg/mL)				
平均値 (標準偏差)	1303.3 (821.9)	1019.1 (387.6)	930.2 (248.0)	634.3 (298.6)
中央値	1279.6	863.5	915.5	533.7
幾何平均	1066.3	953.6	900.0	581.5
最小～最大	195.6～3288.1	513.1～1651.0	593.4～1334.5	319.3～1315.0

N : 被験者数

$AUC_{24h, norm}$: 体重当たりの投与量で補正した, AUC_{24h} , $C_{max, norm}$: 体重当たりの投与量で補正した C_{max}
<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-12 より作成>

2) 代謝物

デラマニド (100, 200, 300, 400 mg) の単回投与後 (投与 1 日目) 及び反復投与後 (投与 14 日目) の血漿中代謝物薬物動態パラメータを, 表 2.7.6.2.6-10 及び表 2.7.6.2.6-11 にそれぞれ示した。

単回投与後及び反復投与後のいずれでも, すべての代謝物の血漿中濃度は, デラマニドの血漿中濃度に比べ低かった。単回投与後の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値並びに反復投与後の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は, DM-6717, DM-6721 及び DM-6722 を除くすべての代謝物で用量増加に伴い増加したが, デラマニドと同様に増加の程度は用量比以下であった。反復投与後の血漿中濃度は, すべての代謝物で単回投与後の濃度に比べ高かった。

表 2.7.6.2.6-10 単回投与後の血漿中代謝物の平均薬物動態パラメータ（投与 1 日目）

代謝物 パラメータ	デラマニド群			
	100 mg N = 11	200 mg N = 11	300 mg N = 10	400 mg N = 11
DM-6704				
C _{max} (ng/mL)	2.41	3.49	4.66	5.81
AUC _{24h} (h.ng/mL)	26.63	39.22	52.79	63.34
DM-6705				
C _{max} (ng/mL)	1.63	2.42	2.69	2.46
AUC _{24h} (h.ng/mL)	22.63	36.49	38.12	38.20
DM-6706				
C _{max} (ng/mL)	0.81	0.93	1.19	1.58
AUC _{24h} (h.ng/mL)	6.75	9.73	12.86	15.36
DM-6717				
C _{max} (ng/mL)	0.05	0.00	0.00	0.00
AUC _{24h} (h.ng/mL)	0.05	0.00	0.00	0.00
DM-6718				
C _{max} (ng/mL)	0.19	0.01	0.02	0.04
AUC _{24h} (h.ng/mL)	0.41	0.07	0.10	0.58
DM-6720				
C _{max} (ng/mL)	0.12	0.13	0.10	0.13
AUC _{24h} (h.ng/mL)	0.53	0.89	0.97	1.42
DM-6721				
C _{max} (ng/mL)	0.01	0.00	0.00	0.00
AUC _{24h} (h.ng/mL)	0.01	0.00	0.07	0.00
DM-6722				
C _{max} (ng/mL)	0.49	0.47	0.80	1.15
AUC _{24h} (h.ng/mL)	4.28	5.17	8.32	11.70

N : 被験者数

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-14 より作成>

表 2.7.6.2.6-11 反復投与後の血漿中代謝物の平均薬物動態パラメータ（投与 14 日目）

代謝物 パラメータ	デラマニド群			
	100 mg N = 11	200 mg N = 10	300 mg N = 10	400 mg N = 11
DM-6704				
C _{max} (ng/mL)	30.50	36.37	66.99	82.97
AUC _{24h} (h.ng/mL)	639.49	739.85	1386.05	1749.14
DM-6705				
C _{max} (ng/mL)	19.21	31.55	47.93	46.46
AUC _{24h} (h.ng/mL)	356.51	659.81	1008.90	938.67
DM-6706				
C _{max} (ng/mL)	24.96	30.96	51.53	76.84
AUC _{24h} (h.ng/mL)	528.37	669.67	1085.04	1684.44
DM-6717				
C _{max} (ng/mL)	3.31	5.52	8.28	18.80
AUC _{24h} (h.ng/mL)	70.85	119.45	178.17	399.45
DM-6718				
C _{max} (ng/mL)	8.48	12.72	15.84	17.00
AUC _{24h} (h.ng/mL)	182.34	274.66	337.46	375.10
DM-6720				
C _{max} (ng/mL)	4.92	8.38	9.60	10.02
AUC _{24h} (h.ng/mL)	90.30	184.60	205.18	189.83
DM-6721				
C _{max} (ng/mL)	1.28	2.37	3.97	7.92
AUC _{24h} (h.ng/mL)	26.77	48.08	83.74	170.61
DM-6722				
C _{max} (ng/mL)	12.45	20.32	34.26	89.44
AUC _{24h} (h.ng/mL)	266.58	413.29	743.78	1736.31

N : 被験者数

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 11.4-15 より作成>

(f) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

デラマニドの各用量群（いずれも 12 例）に、デラマニド 100, 200, 300, 400 mg をそれぞれ 14 日間連日投与した。安全性解析対象の平均投与期間は 13.5 日で、その内訳は 100 及び 400 mg 群で 14 日、200 mg 群で 13 日、300 mg 群で 13.1 日であった。

標準療法群（6 例）では、14 日間の投与期間中、Rifaxin®錠を 10 日間投与した。Rifaxin®錠の投与錠数は、投与前の被験者の体重に応じて設定し、1 日あたり 3~5錠であった。安全性解析対象の平均投与期間は 10 日であった。

ii) 有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.2.6-12 に、器官別大分類別の有害事象を表 2.7.6.2.6-16 に示した。

有害事象は、54 例中 27 例（50.0%）に発現し、その内訳はデラマニド 100 mg 群で 12 例中 7 例（58.3%），200 mg 群で 12 例中 6 例（50.0%），300 mg 群で 12 例中 5 例（41.7%），400 mg 群で 12 例中 4 例（33.3%），標準療法群で 6 例中 5 例（83.3%）であった。

デラマニドの 4 用量群で最もよく見られた有害事象は適用部位そう痒感で、4 例（軽度が 3 例、中等度が 1 例）に発現した。次いで咽喉頭疼痛、全身性そう痒症、低血圧がそれぞれ 3 例（いずれも軽度）に発現した。

標準療法群で最もよく見られた有害事象は喀血で、2 例（いずれも軽度）に発現した。次いで粘膜潰瘍、血中ブドウ糖増加、嘔吐、下痢、頭痛がそれぞれ 1 例（頭痛が中等度であった以外はいずれも軽度）に発現した。

高度と判定された有害事象はなかった。

表 2.7.6.2.6-12 有害事象（重症度別）（安全性解析対象）

MedDRA器官別大分類 基本語	重症度	デラマニド群					標準療法群	合計
		100 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	300 mg群 n (%)	400 mg群 n (%)	小計 n (%)		
		12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	48 (100.0)	6 (100.0)	54 (100.0)
安全性解析対象例数								
有害事象が報告された被験者	軽度	4 (33.3)	6 (50.0)	5 (41.7)	3 (25.0)	18 (37.5)	5 (83.3)	23 (42.6)
	中等度	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	4 (8.3)	1 (16.7)	5 (9.3)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (8.3)	2 (33.3)	6 (11.1)
	中等度	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
	高度	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
咽喉頭疼痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (3.7)
	中等度	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
	高度	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
咯血	軽度	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (3.7)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
鼻出血	軽度	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
全身障害および投与局所様態	軽度	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (6.3)	1 (16.7)	4 (7.4)
	中等度	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	高度	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
適用部位そく痒感	軽度	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
	中等度	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜潰瘍	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
	中等度	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (6.3)	1 (16.7)	4 (7.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	軽度	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (8.3)	1 (16.7)	5 (9.3)
	中等度	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
心電図QT補正間隔延長	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INR増加	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
トランスマミナーゼ上昇	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (4.2)	2 (33.3)	4 (7.4)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (16.7)	2 (3.7)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (16.7)	2 (3.7)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部圧痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
恶心	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	軽度	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	1 (16.7)	2 (3.7)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	1 (16.7)	2 (3.7)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	1 (16.7)	2 (3.7)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
	中等度	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	軽度	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
	中等度	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (5.6)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
真菌性皮疹	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名 : MedDRA ver 9.1
同一の被験者に複数回の有害事象が発現した場合は、最も高度の場合を1件として数えた。
<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 14.3.1/8 より作成>

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別の副作用を表 2.7.6.2.6-13 に、器官別大分類別の副作用を表 2.7.6.2.6-17 に示した。

副作用は 54 例中 8 例 (14.8%) に発現し、その内訳はデラマニドの 200 mg 群で 12 例中 3

2.7.6 個々の試験のまとめ

例 (25.0%) , 300 mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%) , 400 mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%) , 標準療法群で 6 例中 3 例 (50.0%) であった。

デラマニドの 4 用量群で最もよく見られた副作用は全身性そう痒症で, 2 例 (いずれも軽度) に発現した。次いで恶心, 浮動性めまい, 心電図 QT 補正間隔延長がそれぞれ 1 例 (いずれも軽度) に発現した。

標準療法群で最もよく見られた副作用は下痢 (軽度) , 嘔吐 (軽度) , 頭痛 (中等度) で, それぞれ 1 例に発現した。

表 2.7.6.2.6-13 副作用 (重症度別) (安全性解析対象)

MedDRA器官別大分類 基本語	重症度	デラマニド群					標準療法群	合計
		100 mg群 n (%)	200 mg群 n (%)	300 mg群 n (%)	400 mg群 n (%)	小計 n (%)		
安全性解析対象例数		12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	48 (100.0)	6 (100.0)	54 (100.0)
有害事象が報告された被 験者	軽度	0 (0.0)	3 (25.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	5 (10.4)	2 (33.3)	7 (13.0)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	2 (33.3)	3 (5.6)
下痢	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
恶心	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
嘔吐	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
神経系障害	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
頭痛	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
全身性そう痒症	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.7)
臨床検査	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)
心電図 QT 補正間隔延長	軽度	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.9)

事象名 : MedDRA ver 9.1

同一の被験者に複数回発現した場合は, 最も高度の場合を 1 件として数えた。

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 14.3.1/9 より作成>

iv) 死亡, その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

本治験では, IRE の中に重篤な有害事象が含まれることから, ここでは IRE について述べることとした。IRE のうち, 重篤と判定された有害事象は 54 例中 4 例 (5 件) に発現し, このうち 3 例 (3 件) は治験薬投与期間中に発現した。また, 1 例は, 治験薬との関連性は多分関連ありと判定された。これら 4 例の IRE についての簡単な叙述を以下に示した。

被験者番号 017 (200 mg 群, 37 歳男性) : 心電図 QT 間隔延長

本被験者の合併症 (併用薬) は腹痛, 体重減少, 寝汗, 咳嗽 (Alcophyllex[®], 治験薬投与の約 1 カ月半前) , 頭痛 (Paracetamol) , 胸膜性胸痛, 外耳炎, 糖尿病であった。重篤な有害事

象以外の有害事象は発現しなかった。投与前日の最初の QTcB 測定値は 397 msec であった。治験薬投与 4 日目に軽度の延長 (≥ 450 msec) が認められ、IRE として報告された。最大の延長 (463 msec) は投与 14 日目の投与後 2 時間に認められたが、投与後 12 時間には 429 msec となり回復した。治験薬投与に対する処置は行われなかった。その後、持続的影響は認められなかった。治験薬との関連性は多分関連ありと判定された。

被験者番号 029 (400 mg 群, 20 歳女性) : トランスマニナーゼ上昇

本被験者の合併症 (処置薬) は咳嗽 (Diphenhydramine syrup, 治験薬投与の約 2 カ月前) , 浮動性めまいであった。その他、避妊のために Depo Provera[®]を、インフルエンザ症状のために Flutex[®] (治験薬投与の約 2 カ月前) を使用していた。他の有害事象 (処置薬) は、投与前に頭痛、腹痛及び便秘が認められ、投与後に真菌性皮疹、咽喉頭疼痛 (Trochain Lozenges[®], Paracetamol) , 歯痛、悪心が認められた。いずれの有害事象も軽度で、回復し、持続的影響は認められなかった。治験薬との関連性は、悪心が多分関連あり、それ以外は関連なしと判定された。ALT 及び AST の上昇はスクリーニング検査時及び投与 1 日目に認められており、ALT はそれぞれ 33 U/L 及び 132 U/L, AST は 33 U/L 及び 91 U/L であった。投与 8 日目に ALT が 162 U/L 及び AST が 42 U/L (いずれも最大測定値) の上昇が認められ、IRE として報告された。投与 15 日目に ALT は 44 U/L, AST は 19 U/L となり回復した。GGT は投与 1 日目に 41 U/L, 投与 8 日目に 56 U/L であった。治験薬投与に対する処置は行われなかった。その後、持続的影響は認められなかった。治験薬との関連性はおそらく関連なしと判定された。

被験者番号 028 (300 mg 群, 21 歳女性) : 心電図 QT 間隔延長, トランスマニナーゼ上昇

本被験者の合併症 (処置薬) は副鼻腔炎、発熱、寝汗、咳嗽、胸痛 (Paracetamol, 治験薬投与の 1 週間前まで) であった。その他、避妊のために Depo Provera[®]を使用していた。他の有害事象は、投与後に腹部圧痛、2 件の嘔吐が認められた。いずれの有害事象も軽度で、回復した。治験薬との関連性は 2 回目の嘔吐のみおそらく関連なし、その他は関連なしと判定された。被験者は喀痰の生成が不十分であったため、投与 3 日目に中止した。

<心電図 QT 間隔延長>

中止日から 28 日後に 473 msec の QTcB 延長 (≥ 450 msec) が認められ、IRE として報告された。なお、その直前に 503 msec の延長が認められていたが精度が低いと考えられたため、解析対象とはされなかった。また、追跡調査 (約 1 カ月後) にも 460 msec の延長が認められた。その後、被験者は回復し、持続的影響は認められなかった。治験薬との関連性はおそらく関連なしと判定された。

<トランスマニナーゼ上昇>

被験者には漢方薬の服用歴がなく、肝疾患の徵候や症状も検査上認められなかった。治験薬投与 1 日目の投与前に軽度のトランスマニナーゼ上昇 (ALT 187 U/L, AST 122 U/L) が認められ、IRE として報告された。中止日から 28 日後に ALT は 14 U/L, AST は 17 U/L となり回復した。GGT 及び LDH は、投与 1 日目にそれぞれ 156 U/L 及び 466 U/L, 中止日から 28 日後に 37 U/L 及び 294 U/L であった。その後、持続的影響は認められなかった。治験薬との関連性は

関連なしと判定された。

被験者番号 024 (100 mg 群, 19 歳男性) : 心電図 QT 間隔延長

本被験者の合併症 (併用薬) は頭痛, 濡性咳嗽, 胸部不快感, 胸膜痛 (Panado[®], 治験薬投与前 4 日目から投与終了日まで), 食欲不振, 体重減少, 疲労, 発熱 (Panado[®]), 寝汗であった。他の有害事象として, 投与後に 3 件の低血圧が認められた。いずれの有害事象も軽度で, 回復し持続的影響は認められなかった。治験薬投与に対する処置は行われなかった。治験薬との関連性はおそらく関連なしと判定された。投与前日の最初の QTcB 測定値は 413 msec であった。同日に 467 msec の延長 (≥ 450 msec) が認められ, IRE として報告された。最大の延長 (475 msec) は投与 7 日目に認められたが, 投与 11 日目には 435 msec となり回復した。治験薬投与に対する処置は行われなかった。その後, 持続的影響は認められなかった。治験薬との関連性はおそらく関連なしと判定された。

v) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象はなかった。

vii) 臨床検査 (ACTH, コルチゾールを含む)

治験期間を通しての臨床検査値

治験期間を通しての臨床検査値において臨床的に問題となる可能性のある変動はなかった。

個々の臨床的に重要な異常

1) 生化学的検査

臨床的に問題となる可能性のある生化学的検査値の変動を発現した投与群ごとの例数を表 2.7.6.2.6-14 に示した。

標準療法群の 1 例で, 臨床的に問題となる可能性のあるコルチゾールの増加が認められた。

ACTH 及びコルチゾールの投与前値からの平均変化量は, デラマニドの 4 両々に比べ標準療法群で高い傾向が認められた。

表 2.7.6.2.6-14 臨床的に問題となる可能性のある変動を示した投与群ごとの例数
(生化学的検査)

項目名	フラグ	投与群	例数
LDH	上昇	100 mg	1
		200 mg	0
		300 mg	1
		400 mg	0
		標準療法	0
AST	上昇	100 mg	0
		200 mg	0
		300 mg	1
		400 mg	0
		標準療法	0
GGT	上昇	100 mg	5
		200 mg	5
		300 mg	4
		400 mg	2
		標準療法	4
ランダム血糖	上昇	100 mg	1
		200 mg	1
		300 mg	0
		400 mg	1
		標準療法	3
血清コレステロール	低下	100 mg	0
		200 mg	1
		300 mg	0
		400 mg	0
		標準療法	0
血清アルブミン	低下	100 mg	0
		200 mg	0
		300 mg	0
		400 mg	1
		標準療法	0
総蛋白	上昇	100 mg	0
		200 mg	1
		300 mg	1
		400 mg	1
		標準療法	1
血清リン酸	上昇	100 mg	2
		200 mg	4
		300 mg	4
		400 mg	3
		標準療法	4
血清カルシウム	低下	100 mg	2
		200 mg	3
		300 mg	1
		400 mg	0
		標準療法	0
血清尿酸	上昇	100 mg	3
		200 mg	5
		300 mg	4
		400 mg	5
		標準療法	0

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 12.4-5～Table 12.4-9 より作成>

2) 血液学的検査

臨床的に問題となる可能性のある血液学的検査値の変動を発現した投与群ごとの例数を表 2.7.6.2.6-15 に示した。200 mg 群の 1 例で、臨床的に問題となる APTT の増加及び INR の増加が認められた。血液凝固パラメータの平均値は、デラマニドの 4 用量群及び標準療法群で同程度であった。投与前値からの平均変化量には傾向が認められなかった。

表 2.7.6.2.6-15 臨床的に問題となる可能性のある変動を示した投与群ごとの例数
(血液学的検査)

項目名	フラグ	投与群	例数	項目名	フラグ	投与群	例数
ヘモグロビン値	低下	100 mg	4	顆粒球数	増加	100 mg	5
		200 mg	1			200 mg	0
		300 mg	0			300 mg	1
		400 mg	3			400 mg	2
		標準療法	1			標準療法	1
平均赤血球容積	低下	100 mg	3	単球数	増加	100 mg	2
		200 mg	5			200 mg	0
		300 mg	4			300 mg	1
		400 mg	4			400 mg	1
		標準療法	3			標準療法	0
血小板数	増加	100 mg	5	リンパ球数	増加	100 mg	1
		200 mg	2			200 mg	0
		300 mg	2			300 mg	0
		400 mg	5			400 mg	0
		標準療法	2			標準療法	0

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 12.4-1～Table 12.4-4 より作表>

3) 尿検査

臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

viii) バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数では、すべての群で投与前値からの変動が認められた。

ix) 心電図検査

臨床的に問題となる可能性のある変動は認められなかった。

(g) 結論

デラマニドの各用量群における負の傾き (\log_{10} CFU/mL の減少) は、初期（変局点前）の方が後期に比べ大きかった。最も減少が大きかったのは 200 mg 群であった。p 値は初期及び後期の傾きに関して統計学的に有意な群間差は認められず、明らかな用量反応性も認められなかった。

EBA (0-2) 及び Slope (0-14) は、標準療法群に比べデラマニドの各用量群で低かった。しかし、これらの EBA (0-2) 及び Slope (0-14) を標準療法群（4 剤併用療法）に対する割合で表した場合、過去に実施された同様の 4 剤併用療法に対するリファンピシンの割合と同程度であった。リファンピシンの場合も用量依存性は認められなかった。

肺結核患者におけるデラマニドの薬物動態に用量比例性は認められず、用量増加に伴い生物学的利用率が低下している可能性が示唆された。

未治療で合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核患者に対するデラマニドの 14 日間反復投与は、安全であり、忍容性が認められた。

(4) 付録

(a) 有害事象

表 2.7.6.2.6-16 有害事象

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象													
	デラマニド群					標準療法群 (n = 6)	合計 (n = 54)							
	100 mg (n = 12)	200 mg (n = 12)	300 mg (n = 12)	400 mg (n = 12)	合計 (n = 48)									
発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数						
全事象	7	58.3	6	50.0	5	41.7	4	33.3	22	45.8	5	83.3	27	50.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	33.3			1	8.3	1	8.3	6	12.5	2	33.3	8	14.8
咽喉頭疼痛	1	8.3			1	8.3	1	8.3	3	6.3			3	5.6
喀血													2	3.7
胸膜痛	2	16.7							2	4.2			2	3.7
鼻出血	1	8.3							1	2.1			1	1.9
全身障害および投与局所様態	2	16.7			2	16.7			4	8.3	1	16.7	5	9.3
適用部位 そう痒感	2	16.7			2	16.7			4	8.3			4	7.4
粘膜潰瘍											1	16.7	1	1.9
臨床検査			2	16.7	1	8.3	1	8.3	4	8.3	1	16.7	5	9.3
心電図 QT補正間隔延長			1	8.3	1	8.3			2	4.2			2	3.7
血中ブドウ糖増加											1	16.7	1	1.9
INR増加			1	8.3					1	2.1			1	1.9
トランスアミナーゼ上昇						1	8.3	1	2.1				1	1.9
胃腸障害					1	8.3	1	8.3	2	4.2	2	33.3	4	7.4
嘔吐					1	8.3			1	2.1	1	16.7	2	3.7
腹部圧痛					1	8.3			1	2.1			1	1.9
下痢											1	16.7	1	1.9
恶心									1	2.1			1	1.9
歯痛									1	2.1			1	1.9

表 2.7.6.2.6-16 有害事象（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象							
	デラマニド群					標準療法群 (n = 6)	合計 (n = 54)	
	100 mg (n = 12)	200 mg (n = 12)	300 mg (n = 12)	400 mg (n = 12)	合計 (n = 48)			
発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	
%	%	%	%	%	%	%	%	
全事象	7 58.3	6 50.0	5 41.7	4 33.3	22 45.8	5 83.3	27 50.0	
神経系障害		2 16.7		1 8.3	3 6.3	1 16.7	4 7.4	
頭痛		1 8.3		1 8.3	2 4.2	1 16.7	3 5.6	
浮動性めまい		1 8.3			1 2.1		1 1.9	
皮膚および皮下組織障害		1 8.3	2 16.7		3 6.3		3 5.6	
全身性そう痒症		1 8.3	2 16.7		3 6.3		3 5.6	
血管障害	1 8.3	1 8.3		1 8.3	3 6.3		3 5.6	
低血圧	1 8.3	1 8.3		1 8.3	3 6.3		3 5.6	
感染症および寄生虫症				2 16.7	2 4.2		2 3.7	
真菌性皮疹				1 8.3	1 2.1		1 1.9	
咽頭炎				1 8.3	1 2.1		1 1.9	
傷害、中毒および処置合併症		1 8.3			1 2.1		1 1.9	
擦過傷		1 8.3			1 2.1		1 1.9	
筋骨格系および結合組織障害		1 8.3			1 2.1		1 1.9	
頸部痛		1 8.3			1 2.1		1 1.9	

事象名 : MedDRA ver 9.1

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 14.3.1/2 より作成>

(b) 副作用

表 2.7.6.2.6-17 副作用

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用							
	デラマニド群					標準療法群 (n = 6)	合計 (n = 54)	
	100 mg (n = 12)	200 mg (n = 12)	300 mg (n = 12)	400 mg (n = 12)	合計 (n = 48)			
全事象	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	
呼吸器、胸郭および縦隔障害 咽喉頭疼痛 喀血 胸膜痛 鼻出血	3	25.0	1	8.3	1	8.3	5	10.4
全身障害および投与局所様態 適用部位そゝ痒感 粘膜潰瘍							3	50.0
臨床検査 心電図QT補正間隔延長 血中ブドウ糖増加 INR増加 トランスアミナーゼ上昇	1	8.3	1	8.3	1	2.1	1	1.9
胃腸障害 嘔吐 腹部圧痛 下痢 恶心 歯痛					1	8.3	2	33.3
					1	2.1	1	16.7
					1	8.3	1	16.7
					1	2.1	1	1.9
							3	5.6
							1	1.9
							1	1.9

表 2.7.6.2.6-17 副作用（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	副作用							
	デラマニド群					標準療法群 (n = 6)	合計 (n = 54)	
	100 mg (n = 12)	200 mg (n = 12)	300 mg (n = 12)	400 mg (n = 12)	合計 (n = 48)			
発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	発現 例数	
%	%	%	%	%	%	%	%	
全事象	3	25.0	1	8.3	1	8.3	5	10.4
神経系障害		1	8.3			1	2.1	1
頭痛		1	8.3			1	2.1	1
浮動性めまい		1	8.3			1	2.1	1
皮膚および皮下組織障害		1	8.3	1	8.3	2	4.2	2
全身性そう痒症		1	8.3	1	8.3	2	4.2	2
血管障害								
低血圧								
感染症および寄生虫症								
真菌性皮疹								
咽頭炎								
傷害、中毒および処置合併症								
擦過傷								
筋骨格系および結合組織障害								
頸部痛								

事象名 : MedDRA ver 9.1

治験薬との関連性を「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連があるかもしれない」, 「おそらく関連なし」, 「関連なし」の5分類で判定した。

「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連があるかもしれない」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.2-02 : Table 14.3.1/4 より作成>

2.7.6.2.7 エタンブトール及び Rifater[®]併用時の相互作用（外国人：242-■-202 試験、添付資料番号 5.3.3.4-01）【評価資料】

(1) 試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人を対象にデラマニドとエタンブトール + Rifater [®] を反復併用投与した際の薬物相互作用、安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	反復投与、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	健康成人
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 2) 体重 55 kg 以上で、BMI が 19~32 kg/m² の者 3) 不妊手術（精巣摘出術又は子宮摘出術等）を受けた男性又は女性。 女性では、閉経後から少なくとも 12 カ月以上経過しており、ホルモン補充療法を受けていない者。スクリーニング検査期間から治験薬の最終投与後 30 日（女性の場合）又は 90 日（男性の場合）の間に禁欲又は二重の避妊を行うことに同意する男性又は女性 4) 既往歴、身体的徴候及び症状、心電図検査、血清/尿生化学検査、血液学的検査、血清学的検査の結果から健康と判断された者 5) 本治験の開始に先立ち、本人の文書による同意を得ることができる者で、かつ、本治験のすべての要求事項を遵守することができる治験責任医師等により判断された者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 既往歴又はスクリーニング検査時の身体的徴候及び症状で臨床的に問題となる異常があり、治験責任医師等又は治験依頼者により当該者にリスクがある又は本治験の評価項目に影響があると判断された者 2) 臥位血圧が 150/90 mmHg 超又は 100/50 mmHg 未満の者 3) 臥位脈拍数が 40~90 bpm の範囲外の者 4) スクリーニング検査時の心電図検査で PR 間隔が 240 msec 超、QRS 間隔が 110 msec 超及び QTc が 450 msec 超であった者、若しくは異常 U 波を示した又はその他わずかな ST-T 波の変動を示した者で、臨床的に問題があると考えられた者 5) 臨床的に問題となる薬物アレルギーの既往歴がある、若しくは薬剤過敏症と診断されたかその疑いのある者 6) スクリーニング検査前 2 カ月以内に、タバコ製品を使用していたか日常的に受動喫煙にさらされていた者。若しくはスクリーニング検査時又は入院時の尿中コチニン濃度が 200 ng/mL 超又は血清中コチニン濃度が 20 ng/mL 超の者 7) 本治験薬の投与前 14 日以内に処方箋薬（ホルモン避妊薬を含む）,

項目	内容
	<p>OTC 薬、生薬又はビタミン剤を使用した、若しくは本治験薬の投与前 30 日以内に抗生物質を使用した者</p> <p>8) スクリーニング検査前 2 年以内に、薬物及び/又はアルコールの乱用歴のある者</p> <p>9) スクリーニング検査時又は入院時に、尿中アルコール検査の結果が陽性となった者及び/又は尿中薬物スクリーニング検査の結果が陽性となった者</p> <p>10) 本治験薬の投与前 72 時間以内にアルコール及び/又はメチルキサンチンを含む食品及び飲料、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ又はセビリアオレンジジュースを摂取した者</p> <p>11) 標準食の朝食を摂取できない者</p> <p>12) 重篤な精神障害の既往歴を有する者</p> <p>13) 多量の出血又は出血傾向の既往歴を有する者</p> <p>14) 本治験への登録前 30 日以内に治験薬を投与された者</p> <p>15) 過去に献血で問題があった者</p> <p>16) 本治験薬の投与前 30 日以内に血液又は血漿を献血した者</p> <p>17) 肝炎又は AIDS の既往歴があるか、現症を有する者。若しくは HBsAg 抗体及び/又は抗 HCV 抗体又は抗 HIV 抗体のキャリア</p> <p>18) スクリーニング検査前 30 日から治験終了までの間に、肝ミクロソーム酵素を刺激することが知られている物質に曝露される者</p> <p>19) 妊娠中又は授乳中の女性。女性の場合は、本治験薬の初回投与前までに妊娠検査（血清検査）で陰性が確定している必要がある</p> <p>20) 過去にデラマニドを投与されたことのある者</p> <p>21) 治験依頼者又は治験責任医師等により、本治験に参加することが適切ではないと判断された者</p>
使用薬剤、ロット番号	<p>被験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> デラマニド 50 mg 錠（ロット番号 [REDACTED]） <p>対照薬</p> <ul style="list-style-type: none"> デラマニドのプラセボ錠（ロット番号 [REDACTED]） <p>併用薬</p> <ul style="list-style-type: none"> Myambutol® 100 mg 錠（ロット番号 [REDACTED]）及び 400 mg 錠（ロット番号 [REDACTED]），（それぞれ 1 錠あたりエタンブトール 100 mg 及び 400 mg を含む） Rifater® 錠（ロット番号 [REDACTED]）（1 錠あたりリファンビン 120 mg, イソニアジド 50 mg, ピラジナミド 300 mg を含む）

項目	内容
	<ul style="list-style-type: none"> ピリドキシン 25 mg 錠 (ロット番号 [REDACTED])
用量及び投与方法	<p>被験者を以下の 3 群のいずれかに無作為割付けし, 1 日 1 回経口投与した。加えて, イソニアジド投与による末梢性ニューロパシーの予防のためにピリドキシン 25 mg を 1 日 1 回併用投与した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) デラマニド (実薬) + エタンブトール/Rifater[®] (プラセボ) 群 (以下, デラマニド群) <ul style="list-style-type: none"> 投与 1 日目から投与 15 日目まで デラマニド 200 mg + エタンブトール (プラセボ) / Rifater[®] (プラセボ) 投与 16 日目から投与 19 日目まで エタンブトール (プラセボ) / Rifater[®] (プラセボ) 2) デラマニド (実薬) + エタンブトール/Rifater[®] (実薬) 群 (以下, デラマニド + エタンブトール/Rifater[®] 群) <ul style="list-style-type: none"> 投与 1 日目から投与 15 日目まで デラマニド 200 mg + エタンブトール 1100 mg / Rifater[®] (リファンピン 720 mg, イソニアジド 300 mg, ピラジナミド 1800 mg) 投与 16 日目から投与 19 日目まで エタンブトール 1100 mg / Rifater[®] (リファンピン 720 mg, イソニアジド 300 mg, ピラジナミド 1800 mg) 3) デラマニド (プラセボ) + エタンブトール/Rifater[®] (実薬) 群 (以下, エタンブトール/Rifater[®] 群) <ul style="list-style-type: none"> 投与 1 日目から投与 15 日目まで デラマニド (プラセボ) + エタンブトール 1100 mg / Rifater[®] (リファンピン 720 mg, イソニアジド 300 mg, ピラジナミド 1800 mg) 投与 16 日目から投与 19 日目まで エタンブトール 1100 mg / Rifater[®] (リファンピン 720 mg, イソニアジド 300 mg, ピラジナミド 1800 mg) <p>エタンブトール及び Rifater[®]は, 食事による生物学的利用率の低下が認められていることから, 本治験ではエタンブトール及び Rifater[®] (又はプラセボ) は盲検下で空腹時 [朝食 (標準食) の 1 時間前] に投与した。被験者はエタンブトール及び Rifater[®] (又はプラセボ) の投与 1 時間後に朝食 (標準食) を 20 分以内で摂取することとし, 朝食 (標準食) 摂取開始後 30 分以内にデラマニド (又はプラセボ) を服用した。</p> <p>治験薬の投与時は, 盲検性を維持するため, 治験薬を蓋付きのカップから服用した。すべての治験薬は, 240 mL の水 (常温) と共に経口投与した。4 錠を超える錠剤を服用する場合は, 必要に応じて, 更に 240 mL の水 (常温) を加え, 1 回に 240 mL の水 (常温) で服用した。</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	温) を摂取してもよいこととした。
投与期間	デラマニド (実薬又はプラセボ) : 15 日間 エタンブトール及び Rifater [®] (それぞれ実薬又はプラセボ) : 19 日間 ピリドキシン : 19 日間
目標被験者数	合計 39 例
目標被験者数の設定根拠	本治験では、目標被験者数の算出は行わなかった。各群最低 12 例が割付けられるように 39 例を登録することとした。
評価項目	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 薬物動態 : 投与 15 日目でのデラマニド, エタンブトール, リファンピン, イソニアジド及びピラジナミドの血漿中薬物動態パラメータ (C_{max}, AUC_{τ}) 薬力学 : 投与 15 日目での時間を一致させた個々に補正された QT 間隔 (以下, QTcI) のベースラインからの変化量 <p>副次的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性 : 有害事象, 脈拍数, 血圧 (3 分以上臥位を保った後), 心電図検査, 視力検査及び臨床検査 (PT, APTT, コルチゾールの検査を含む) 薬物動態 : 投与 15 日目でのデラマニド, エタンブトール, リファンピン, イソニアジド及びピラジナミドの血漿中薬物動態パラメータ (t_{max}, CL/F)。投与 15 日目での血漿中デラマニドの $t_{1/2,z}$。投与 15 日目での血漿中代謝物 (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 及び DM-6722) の薬物動態パラメータ (C_{max}, t_{max}, AUC_{24h}) 薬力学 : 時間を一致させた QT 間隔のベースラインからの変化。なお, QT 間隔は Bazett 法 (QTcB) 及び Fridericia 法 (QTcF) により補正した。心電図 (QT/QTc) のカテゴリカル変化 <p>なお、評価項目ではないが、代謝酵素の遺伝子型 (CYP2C9, CYP2C19, NAT2) も測定した。</p>
解析方法	<p>薬物動態</p> <p>薬物動態の主要評価項目は投与 15 日目でのデラマニド, エタンブトール, リファンピン, イソニアジド及びピラジナミドの薬物動態パラメータ (C_{max}, AUC_{τ}) とした。C_{max} 及び AUC_{τ} のデータを対数変換した値を用いて統計解析を行った。薬物-薬物相互作用の大きさは、対数変換した値を用いて幾何平均比とその 90% 信頼区間を算出し評価した。デラマニドについては、デラマニド単独投与時に対するデラマニド及びエタンブトール/Rifater[®]の固定用量併用時の比を算出した。エタンブトールについては、</p>

2.7.6 個々の試験のまとめ

項目	内容
	<p>エタンブトール/Rifater[®]単独投与時に対するエタンブトール/Rifater[®]及びデラマニド併用時の比を算出した。リファンピン、イソニアジド、ピラジナミドについてもそれぞれ同様の解析を行った。</p> <p>薬力学</p> <p>薬力学の主要解析は、各群における投与 15 日目までの時間を一致させた QTcI のベースライン（投与前日）からの最大平均変化量の検討を行った。補正公式 $QT / (RR)^k$ [被験者ごとのベースライン（投与前日）の QT と RR の両対数回帰] を用いて、被験者ごとの QTc を算出した。FDA ガイダンスに従い、QTcB 及び QTcF は時間を一致させたベースラインからの最大平均変化量とした。補正公式はそれぞれ $QTcB = QT / (RR)^{1/2}$ 及び $QTcF = QT / (RR)^{1/3}$ を用いた。</p> <p>また、投与 15 日目の QTc (QTcI, QTcB, QTcF) について、デラマニド群 vs エタンブトール/Rifater[®]群及びデラマニド群 vs デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群の群間で、群別、性別、ベースラインの共変量を用いた共分散分析 (ANCOVA) によりペアワイズ比較を行った。</p> <p>QT/QTc 間隔を群別に分類集計した。</p> <p>外れ値を評価するため、以下のパラメータについて集計した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • PR のベースラインからの変化率が 25%以上で、当該時点の PR が 200 msec 超となった被験者の割合 • QRS のベースラインからの変化率が 25%以上で、当該時点の QRS が 100 msec 超となった被験者の割合 • 心拍数のベースラインからの変化率が 25%減少した被験者で、当該時点の心拍数が 50 bpm 未満の被験者、又は変化率が 25%増加した被験者で、当該時点の心拍数が 100 bpm 超の被験者の割合
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	20 [] 年 [] 月 [] 日～20 [] 年 [] 月 [] 日

(2) 治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.7-1 に示した。

表 2.7.6.2.7-1 治験スケジュール

	スクリーニング検査	登録	投与前	治験薬投与期間						退院	追跡
	投与前22~3日目	投与前2日目	投与前日	1	2-6	7	8-14	15	16-19	20/中止	45+3
文書による同意	X										
適格性の確認	X										
選択/除外基準の確認	X	X									
人口統計学的データ	X										
既往歴、合併症	X										
B, C型肝炎、HIV検査	X										
尿中薬物スクリーニング検査	X	X									
尿中アルコール濃度検査	X	X									
身体的徵候及び症状（体重を含む）	X ^a	X ^a								X	
血清妊娠検査	X	X								X	
血液学的検査、生化学的検査、尿検査	X	X				X				X	
血液凝固能検査（PT, APTT） ^b				X		X		X		X	
副腎機能検査（血清コルチゾール） ^b				X		X		X		X	
バイタルサイン（血圧、脈拍数、口腔温） ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図検査（安全性） ^d	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図検査（QTc解析） ^e			X					X			
入院		X									
無作為割付				X							
遺伝子型解析 ^f				X							
薬物動態用採血（デラマニド） ^g				X			X	X	X	X	
薬物動態用採血（エタンプトール及びRifater [®] ） ^h				X			X	X		X	
食事 ⁱ		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
有害事象	↔										
視力検査			X			X				X	
併用薬	↔										
エタンプトール及びRifater [®] 又はプラセボの投与 ^j				X	X	X	X	X	X		
ビリドキシンの投与 ^k				X	X	X	X	X	X		
デラマニド又はプラセボの投与 ^l				X	X	X	X	X			
退院										X	
電話連絡											X

^a スクリーニング検査時の体重を用いて BMI を算出し、適格性を判定した。

^b 投与 1 日目及び投与 15 日目のエタンプトール及び Rifater[®] 投与前の採血の前、投与 7 日目のエタンプトール及び Rifater[®] 投与前、投与 20 日目のデラマニドの薬物動態用採

血の前に実施することとした。

^c 投与前日はデラマニド又はプラセボの投与予定時刻の投与前 30 分以内及び投与予定時刻後 3.5 時間、投与 1～15 日目はデラマニド又はプラセボの投与後 3.5 時間、投与 16～19 日目は投与 15 日目の測定時刻と同じ時刻に 3 分以上臥位で安静を保ち測定した。

^d 投与前日はデラマニド又はプラセボの投与予定時刻の投与前及び投与予定時刻後 3.5 時間、投与 1～15 日目はデラマニド又はプラセボの投与後 3.5 時間、投与 16～19 日目は投与 15 日目の測定時刻と同じ時刻に 10 分以上臥位で安静を保ち測定した。

^e ホルター心電図にて連続記録を行った。評価は投与前日のデラマニド又はプラセボの投与予定時刻後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 23.5 時間と、投与 15 日目のデラマニド又はプラセボの投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 23.5 時間で行った。評価予定時刻の 20 分以上臥位で 16 分以上の安静を保ち測定した。

^f 遺伝子型解析用の採血は、エタンプトール及び Rifater[®]又はプラセボ投与前に実施した。

^g 投与 1, 10～14 日目のデラマニド又はプラセボ投与前、投与 15 日目のデラマニド又はプラセボ投与前、デラマニド又はプラセボ投与後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 時間に実施した。

^h 投与 1 日目のエタンプトール及び Rifater[®]又はプラセボ投与前、投与 10～14 日目のエタンプトール及び Rifater[®]又はプラセボ投与後 1.5 時間に実施することとした。投与 15 日目はエタンプトール及び Rifater[®]又はプラセボ投与前、エタンプトール及び Rifater[®]又はプラセボ投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5, 7.5, 9.5, 13.5, 24 時間に実施することとした。

ⁱ 朝食を 8 時まで、昼食を 12 時まで、夕食を 18 時まで、夜食を 22 時までとした。ただし、投与 20 日目は朝食のみ提供した。

^j エタンプトール及び Rifater[®]又はプラセボは 240 mL の水と共に朝食の 1 時間前（7 時まで）に投与した。追加で最大 240 mL までの水を摂取可能とした。

^k ピリドキシン 25 mg を昼食後に投与した。

^l デラマニド又はプラセボは朝食（標準食）の摂取直後に 240 mL の水と共に投与した。

＜資料番号 5.3.3.4-01 : Table 5.5-1 より作成＞

(3) 試験結果

(a) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.7-2 に示した。

本治験では 55 例が無作為化され、治験薬を投与された。そのうち 30 例 (54.5%) が本治験を完了し、25 例 (45.5%) が本治験を中止した。有害事象により中止した 21 例のうち 19 例でエタンブトール/Rifater[®] (それぞれ実薬又はプラセボ) の初回投与後に全身性皮疹の発現が認められ、デラマニド投与前に本治験を中止した。全身性皮疹によりデラマニド投与前に中止した被験者はデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群で 22 例中 10 例 (45.5%)、エタンブトール/Rifater[®]群で 19 例中 8 例 (42.1%)、デラマニド群で 14 例中 1 例 (7.1%) であった。

全身性皮疹による中止例 19 例のうち 12 例及び治験責任医師等の指示による中止例 4 例（視力検査の結果、視力低下疑いとされた）は別の被験者と交代することを治験依頼者が決定したため、計画時の被験者数より多くの被験者が登録され、群ごとの無作為化例数に不均衡が生じた。

表 2.7.6.2.7-2 被験者の内訳

被験者数	デラマニド群	デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群	エタンブトール/Rifater [®] 群	合計
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
スクリーニング実施例	-	-	-	203
無作為化例	14 (100.0)	22 (100.0)	19 (100.0)	55 (100.0)
投与例	14 (100.0)	22 (100.0)	19 (100.0)	55 (100.0)
完了例 ^a	13 (92.9)	8 (36.4)	9 (47.4)	30 (54.5)
中止例	1 (7.1)	14 (63.6)	10 (52.6)	25 (45.5)
有害事象	1 (7.1)	12 (54.5) ^b	8 (42.1)	21 (38.2)
治験責任医師等の指示	0 (0.0)	2 (9.1) ^c	2 (10.5) ^c	4 (7.3)
安全性解析対象 ^d	14 (100.0)	22 (100.0)	19 (100.0)	55 (100.0)

^a 完了例：20 日目までの評価を完了した被験者

^b 10 例が、1 日目のエタンブトール/Rifater[®] の初回投与後に全身性皮疹の有害事象が発現したため、デラマニド投与前に本治験を中止した。

^c 治験責任医師等の指示により、デラマニド + エタンブトール/Rifater[®] 群及びエタンブトール/Rifater[®] 群の各 2 例が、7 日目に評価した視力低下疑いのため本治験を中止した。視力低下疑いは眼科医の診察では確認されなかった。これらの被験者の中止は、有害事象ではなく過誤によるものと考えられた。

^d 安全性の解析は、デラマニド又はエタンブトール/Rifater[®] (又はこれらに対応するプラセボ) の治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 8.1-1 より作成>

(b) 解析したデータセット

安全性解析対象は治験薬を 1 回以上投与された 55 例全例とした。

本治験を中止した被験者はすべて薬物動態解析対象から除外し、薬物動態解析対象は本治験を完了した 30 例とした。

なお、デラマニド + エタンブトール/Rifater[®] 群の 3 例 (被験者番号 0012, 0019, 0083) は、

投与 15 日目のすべての時点で血漿中 DM-6721 濃度が定量下限未満（デラマニド及びその代謝物の定量下限値は 1.00 ng/mL）であったため、代謝物 DM-6721 の解析から除外した。デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群の 1 例（被験者番号 0012）は、投与 15 日目のすべての時点で血漿中 DM-6717 濃度が定量下限未満であったため、代謝物 DM-6717 の解析から除外した。

本治験を中止した被験者はすべて薬力学解析対象から除外し、薬力学解析対象は本治験を完了した 30 例とした。

(c) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.7-3 に示した。被験者の体重（平均値）は、他の群と比較してデラマニド群で低かった。女性の占める割合が他の群と比較してデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群でやや高かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性については、すべての群で同様であった。

治験開始前に薬剤を使用していた被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.7-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象）

人口統計学的特性	統計量	デラマニド群 (N = 14)	デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 22)	エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 19)	合計 (N = 55)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	30.6 (8.2)	30.5 (7.9)	29.7 (6.0)	30.3 (7.2)
	範囲	18 - 44	18 - 45	22 - 41	18 - 45
体重（kg）	平均値（標準偏差）	73.9 (13.1)	78.9 (13.7)	77.8 (13.5)	77.2 (13.4)
	範囲	57.0 - 93.9	55.6 - 100.5	55.3 - 103.0	55.3 - 103.0
身長（cm）	平均値（標準偏差）	169.7 (10.4)	168 (10.9)	172.2 (11.4)	169.9 (10.9)
	範囲	157 - 191	150 - 187	145 - 189	145 - 191
性別	n (%)				
男性		9 (64.3)	13 (59.1)	12 (63.2)	34 (61.8)
女性		5 (35.7)	9 (40.9)	7 (36.8)	21 (38.2)
人種	n (%)				
白人		10 (71.4)	16 (72.7)	13 (68.4)	39 (70.9)
黒人		3 (21.4)	6 (27.3)	6 (31.6)	15 (27.3)
アジア人		1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
民族 ^a	n (%)				
スペイン系又はラテン系		4 (30.8)	7 (31.8)	4 (21.1)	15 (27.8)
非スペイン系又は非ラテン系		9 (69.2)	15 (68.2)	15 (78.9)	39 (72.2)

^a %は白人及び黒人被験者数を元に算出

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 8.2-1 より作成>

(d) 薬物動態及び薬力学

i) 薬物動態

1) デラマニド及びその代謝物

デラマニド 200 mg（単独又はエタンブトール/Rifater[®]と併用）を 1 日 1 回反復経口投与した際の投与 15 日目におけるデラマニド及びその主要代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706）の平均血漿中濃度を図 2.7.6.2.7-1 に示した（デラマニド及びその代謝物の定量下限値は 1.00

ng/mL)。

デラマニド 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した結果、血漿中デラマニド濃度は、デラマニド群及びデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群のいずれにおいても、大半の被験者で投与 15 日目までに定常状態に達していた（図 2.7.6.2.7-9, 図 2.7.6.2.7-10）。一方、血漿中デラマニド代謝物濃度については、デラマニド群及びデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群で、被験者ごとの投与 10 日目から投与 15 日目の投与前の血漿中代謝物濃度が上昇し続いていることから、いずれの代謝物も定常状態に達していないものと考えられた（図 2.7.6.2.7-11～図 2.7.6.2.7-26）。

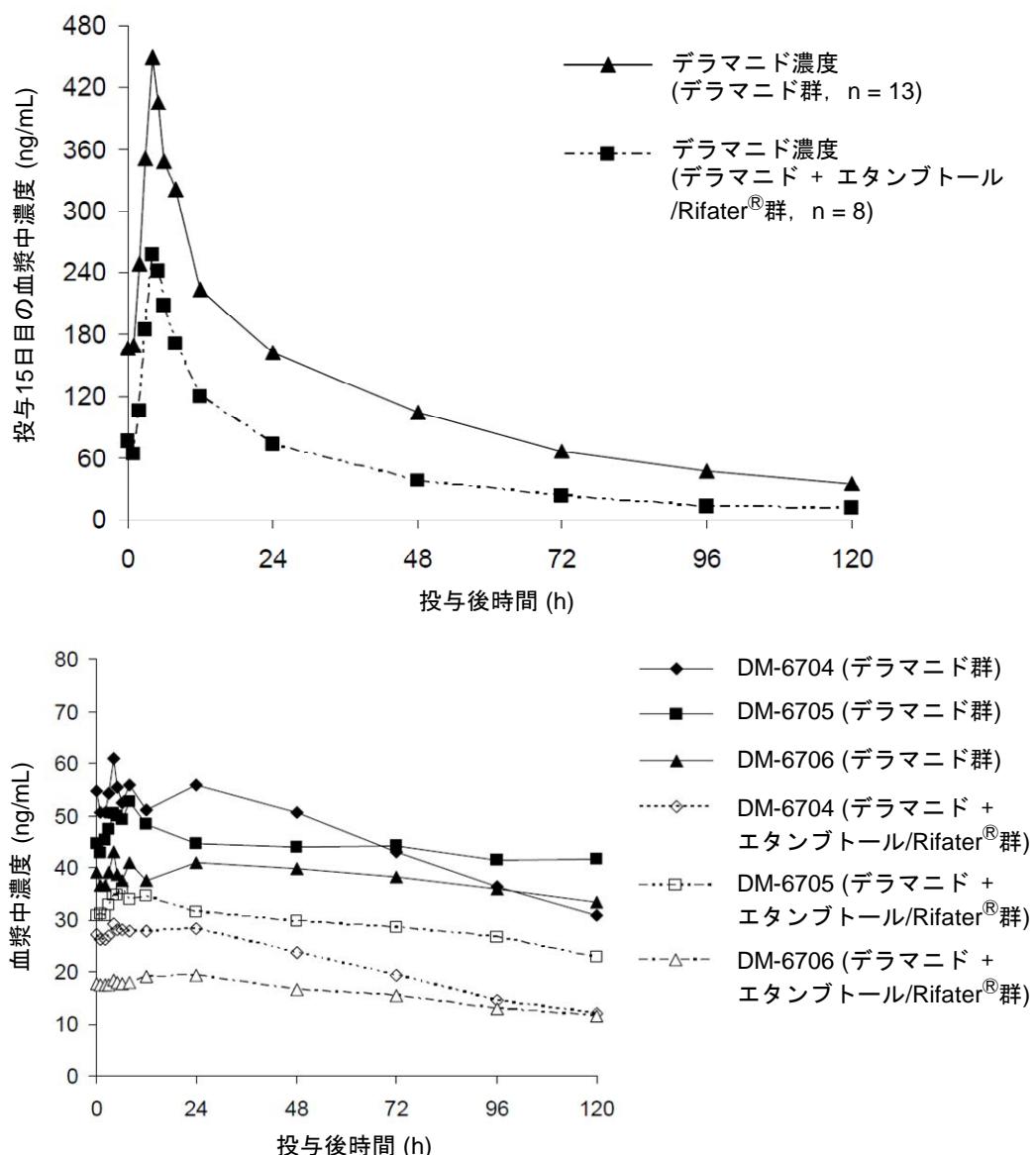


図 2.7.6.2.7-1 デラマニド単独投与時又はエタンブトール/Rifater[®]との併用投与時における投与 15 日目の平均血漿中薬物 (デラマニド, DM-6704, DM-6705, DM-6706) 濃度の推移

デラマニド群 (n=13), デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群 (n=8)

<資料番号 5.3.3.4-01 : Figure 9.2.3.1.1-1 より作成>

デラマニドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-4 に示した。

表 2.7.6.2.7-4 デラマニド単独投与時又はエタンブトール/Rifater[®]との併用投与時における投与 15 日目の血漿中デラマニドの薬物動態パラメータ

パラメータ	デラマニド群 (N = 13)	デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 8)
C _{max} (ng/mL)	476 (119)	270 (38.9)
t _{max} (h)	4.00 (4.00-8.00)	4.06 (4.00-5.00)
AUC _t (h·ng/mL)	5950 (1440)	3110 (706)
CL/F (mL/h/kg)	483 (93.4)	938 (137)
t _{1/2,z} (h)	41.0 (6.05) ^a	32.4 (12.1) ^b

数値は平均値（標準偏差）。ただし、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

^a n = 12

^b n = 7

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.1.2-1 より作成>

デラマニド群に対するデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群の幾何平均比とその 90% 信頼区間を表 2.7.6.2.7-5 示した。

デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群において、投与 15 日目での血漿中デラマニド濃度の有意な低下（約 45%）が認められた。

表 2.7.6.2.7-5 血漿中デラマニドの薬物動態パラメータの幾何平均比

比	AUC _t	C _{max}
デラマニド群に対するデラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群	0.525 (0.439-0.628)	0.577 (0.492-0.676)

括弧内の数値は 90% 信頼区間

デラマニド群 (n = 13) , デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 8)

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.1.2-2 より作成>

デラマニドの代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-6 に示した。

デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群では、投与 15 日目の血漿中代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6721, DM-6722）濃度も 15~45% 低下していた。

表 2.7.6.2.7-6 デラマニド単独投与時又はエタンブトール/Rifater[®]との併用投与時における投与 15 日目の血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

	デラマニド群 (N = 13)		デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 8)	
代謝物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (h·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (h·ng/mL)
DM-6704	63.5 (23.4)	1290 (477)	32.7 (14.2)	667 (262)
DM-6705	55.3 (13.6)	1140 (311)	40.7 (13.3)	799 (227)
DM-6706	45.1 (17.4)	937 (351)	22.0 (13.5)	447 (239)
DM-6717	3.53 (1.65)	71.2 (34.1)	3.05 (1.25) ^a	61.1 (24.4) ^a
DM-6718	6.04 (4.02)	130 (88.2)	6.73 (2.71)	140 (56.4)
DM-6720	11.1 (12.6)	164 (79.6)	9.17 (2.89)	182 (56.4)
DM-6721	2.82 (1.18)	58.5 (26.3)	1.99 (0.531) ^b	39.6 (11.7) ^b
DM-6722	21.1 (10.2)	434 (214)	10.1 (4.88)	202 (96.7)

数値は平均値（標準偏差）

^a n = 7

^b n = 4

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.1.2-3 より作成>

各被験者の NAT2, CYP2C9 及び CYP2C19 の遺伝子型の同定を行い、これらの遺伝子型がデラマニドの AUC_τに及ぼす影響を視覚的に検討した。その結果、NAT2 の表現型（アセチル化活性の遅い型及びそれらの中間型/アセチル化活性の速い型）では、NAT2 の遺伝子型はデラマニドの薬物動態に影響を及ぼさないことを示した。CYP2C9 の表現型（水酸化活性の減少型と正常型）では、CYP2C9 の遺伝子型はデラマニドの薬物動態に影響を及ぼさないことを示した。デラマニドが投与された被験者全員の CYP2C19 の表現型が通常代謝型であったため、CYP2C19 の遺伝子型がデラマニドの薬物動態に及ぼす影響は検討できなかった。

2) エタンブトール

エタンブトール/Rifater[®]（単独又はデラマニドと併用）を 1 日 1 回反復経口投与した際の投与 15 日目における平均血漿中エタンブトール濃度を図 2.7.6.2.7-2 に示した。

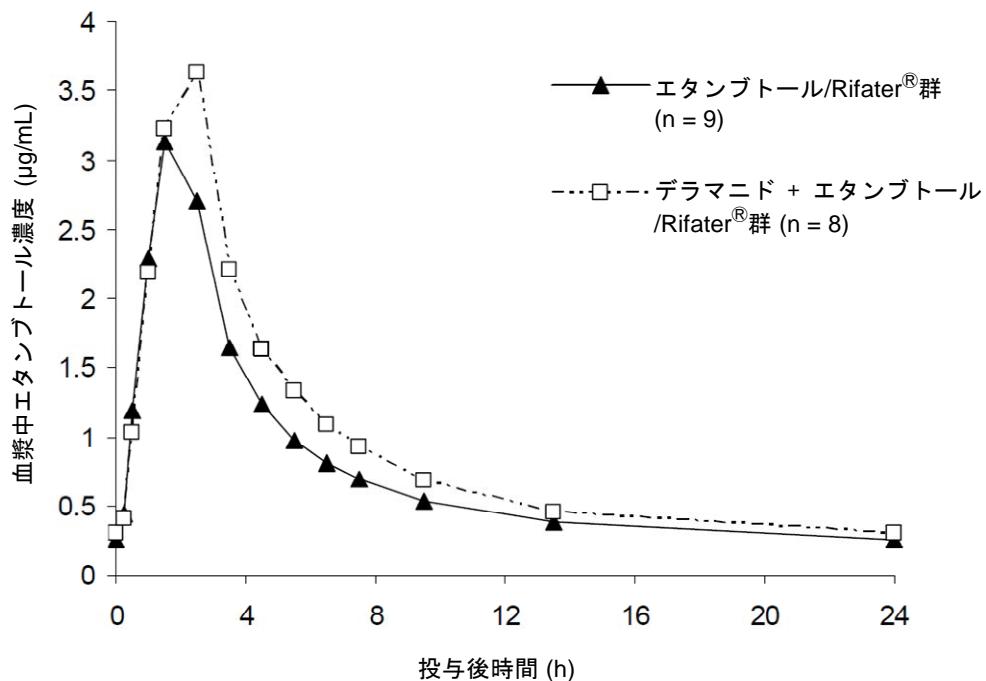


図 2.7.6.2.7-2 エタンブトール/Rifater[®]単独投与時又はデラマニドとの併用投与時における投与 15 日目の平均血漿中エタンブトール濃度の推移

<資料番号 5.3.3.4-01 : Figure 9.2.3.2.1-1 より作成>

エタンブトールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-7 に示した。

表 2.7.6.2.7-7 エタンブトール/Rifater[®]単独投与時又はデラマニドとの併用投与時における投与 15 日目の血漿中エタンブトールの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与群	
	エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 9)	デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 8)
C _{max} (μg/mL)	3.56 (0.93)	4.45 (0.82)
t _{max} (h)	1.42 (0.92-2.50)	1.95 (1.42-2.55)
AUC _t (h·μg/mL)	18.2 (3.21)	22.4 (4.77)
CL/F (mL/h/kg)	852 (118)	713 (99.1)

数値は平均値（標準偏差）。ただし、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.2.2-1 より作成>

エタンブトール/Rifater[®]群に対するデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群の幾何平均比とその 90% 信頼区間を表 2.7.6.2.7-8 に示した。

デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群において、投与 15 日目での血漿中エタンブトール濃度の有意な上昇（約 25%）が認められた。

表 2.7.6.2.7-8 血漿中エタンブトールの薬物動態パラメータの幾何平均比

比	AUC _τ	C _{max}
エタンブトール/Rifater [®] 群に対する デラマニド + エタンブトール /Rifater [®] 群	1.226 (1.043-1.441) ^a	1.268 (1.046-1.538) ^a

括弧内の数値は 90% 信頼区間

^a 統計学的に有意に高い ($p < 0.05$)

エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 9), デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 8)

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.2.2-2 より作成>

3) リファンピン及びその代謝物

エタンブトール/Rifater[®] (単独又はデラマニドと併用) を 1 日 1 回反復経口投与した際の投与 15 日目における平均血漿中リファンピン濃度を図 2.7.6.2.7-3 に示した。

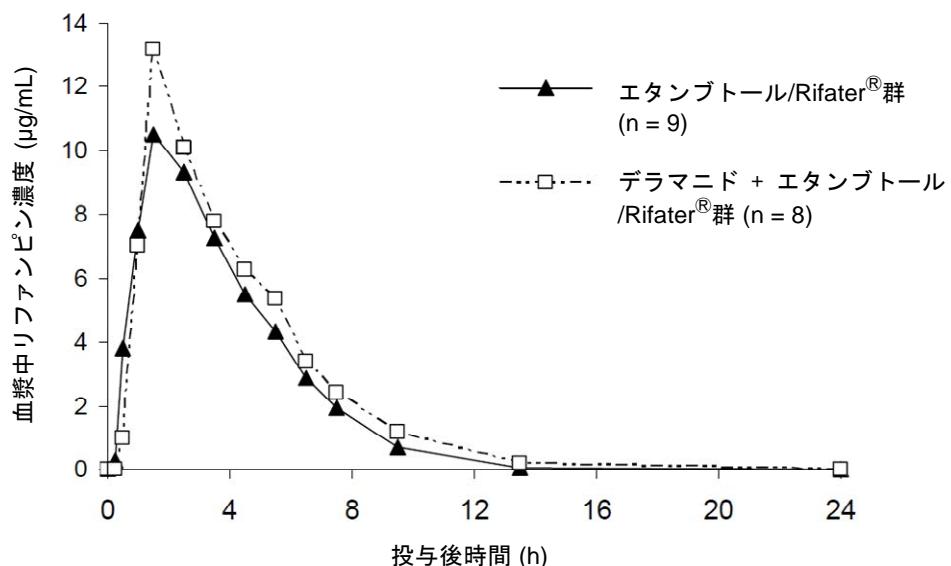


図 2.7.6.2.7-3 エタンブトール/Rifater[®]単独投与時又はデラマニドとの併用投与時における投与 15 日目の平均血漿中リファンピン濃度の推移

<資料番号 5.3.3.4-01 : Figure 9.2.3.1-1 より作成>

リファンピンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-9 に示した。

表 2.7.6.2.7-9 エタンブトール/Rifater[®]単独投与時又はデラマニドとの併用投与時における投与 15 日目の血漿中リファンピンの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与群	
	エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 9)	デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 8)
C _{max} (μg/mL)	11.2 (3.87)	13.2 (5.41)
t _{max} (h)	1.42 (0.92-2.50)	1.42 (1.38-1.45)
AUC _τ (h·μg/mL)	48.2 (18.3)	55.9 (28.6)
CL/F (mL/h/kg)	228 (64.8)	240 (150)

数値は平均値（標準偏差）。ただし、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

＜資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.3.2-1 より作成＞

エタンブトール/Rifater[®]群に対するデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群の幾何平均比とその 90% 信頼区間を表 2.7.6.2.7-10 に示した。

デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群で、投与 15 日目での血漿中リファンピン濃度に有意な変動は認められなかった。

表 2.7.6.2.7-10 血漿中リファンピンの薬物動態パラメータの幾何平均比

比	AUC _τ	C _{max}
エタンブトール/Rifater [®] 群に対する デラマニド + エタンブトール /Rifater [®] 群	1.071 (0.687-1.670)	1.141 (0.775-1.677)

括弧内の数値は 90% 信頼区間

エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 9) , デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 8)

＜資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.3.2-2 より作成＞

4) イソニアジド

NAT2 遺伝子型別（アセチル化活性の遅い型及びそれの中間型/アセチル化活性の速い型）の解析を行った結果、NAT2 遺伝子型がイソニアジドの薬物動態に有意な影響を及ぼすことが示されたことから、治験実施計画書で計画した解析から変更し、遺伝子型別に比較検討を行った。

被験者ごとのイソニアジドの AUC_τ を群別及び NAT2 遺伝子型別にプロットし、図 2.7.6.2.7-4 に示した。被験者ごとの AUC_τ を遺伝子型別で比較した結果、デラマニドとエタンブトール/Rifater[®]の併用によるイソニアジドの薬物動態への影響は見られなかった。

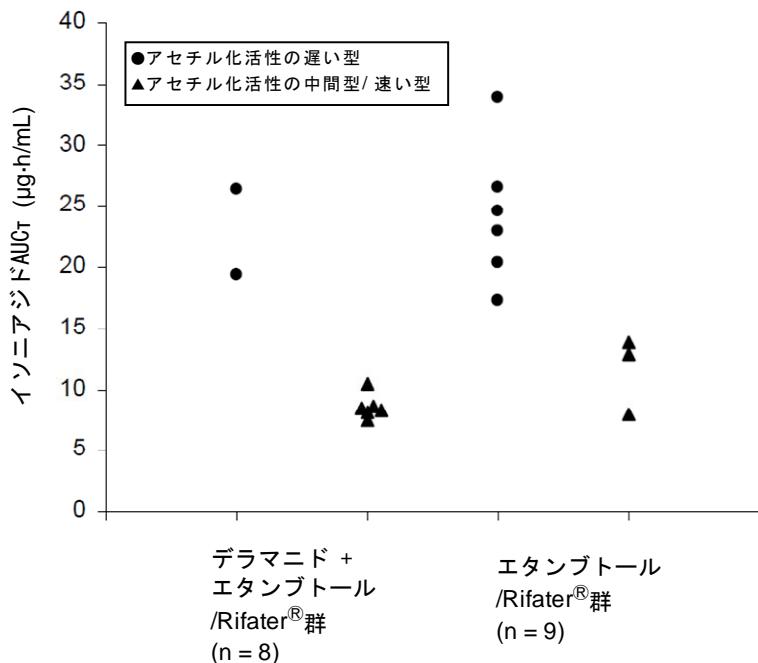


図 2.7.6.2.7-4 エタンブトール/Rifater[®]単独投与時又はデラマニドとの併用投与時における被験者ごとの投与 15 日目での血漿中イソニアジド (AUC_T) と NAT2 遺伝子型の関係

<資料番号 5.3.3.4-01 : Figure 9.2.3.4.2-1 より作成>

5) ピラジナミド

エタンブトール/Rifater[®] (単独又はデラマニドと併用) を 1 日 1 回反復経口投与した際の投与 15 日目における平均血漿中ピラジナミド濃度を図 2.7.6.2.7-5 に示した。

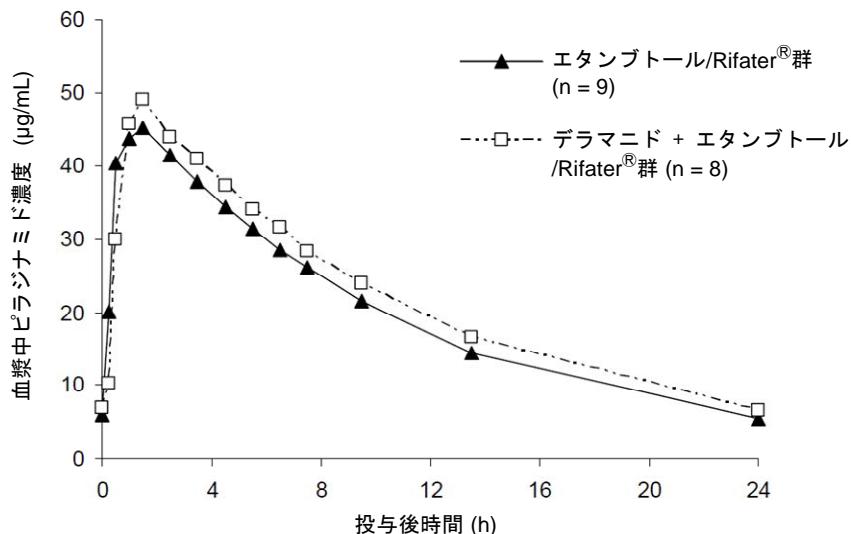


図 2.7.6.2.7-5 エタンブトール/Rifater[®]単独投与時又はデラマニドとの併用投与時における投与 15 日目の平均血漿中ピラジナミド濃度の推移

<資料番号 5.3.3.4-01 : Figure 9.2.3.5.1-1 より作成>

ピラジナミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-11 に示した。

表 2.7.6.2.7-11 エタンブトール/Rifater[®]単独投与時又はデラマニドとの併用投与時における投与 15 日目の血漿中ピラジナミドの薬物動態パラメータ

パラメータ	投与群	
	エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 9)	デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 8)
C _{max} (μg/mL)	49.7 (10.4)	51.4 (9.06)
t _{max} (h)	0.92 (0.50-1.42)	0.92 (0.92-1.45)
AUC _τ (h·μg/mL)	488 (90.3)	533 (141)
CL/F (mL/h/kg)	52.3 (9.28)	50.3 (10.2)

数値は平均値（標準偏差）。ただし、t_{max} は中央値（最小値-最大値）

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.5.2-1 より作成>

エタンブトール/Rifater[®]群に対するデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群の幾何平均比とその 90%信頼区間を表 2.7.6.2.7-12 に示した。

デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群で、投与 15 日目での血漿中ピラジナミド濃度に有意な変動は認められなかった。

表 2.7.6.2.7-12 血漿中ピラジナミドの薬物動態パラメータの幾何平均比（90%信頼区間）

比	AUC _τ	C _{max}
エタンブトール/Rifater [®] 群に対する デラマニド + エタンブトール /Rifater [®] 群	1.074 (0.886-1.303)	1.043 (0.876-1.243)

括弧内の数値は 90%信頼区間

エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 9) , デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 8)

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.2.3.5.2-2 より作成>

ii) 薬力学

時間を一致させた QTcI のベースライン（投与前日）からの最大平均変化量とその 95%信頼区間の上限値を表 2.7.6.2.7-13 に示した。

表 2.7.6.2.7-13 時間を一致させた QTcI のベースライン（投与前日）からの最大平均変化量

投与群	投与後時間 (h)	最大平均変化量 (msec)	標準偏差	95%信頼区間の上限値
デラマニド群 (N = 13)	23.5	8.5	14.0	15.4
デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 8)	4.0	3.4	12.5	11.7
エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 9)	2.0	2.8	13.5	11.2

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 9.3.3.1-1 より作成>

被験者ごとの投与 15 日目における時間を一致させた QTcI のベースラインからの最大変化量と投与前日における QTcI 平均値をプロットし、図 2.7.6.2.7-6 に示した。ベースラインの QTcI は、時間を一致させた QTcI のベースラインからの最大変化量に影響を及ぼさなかった。

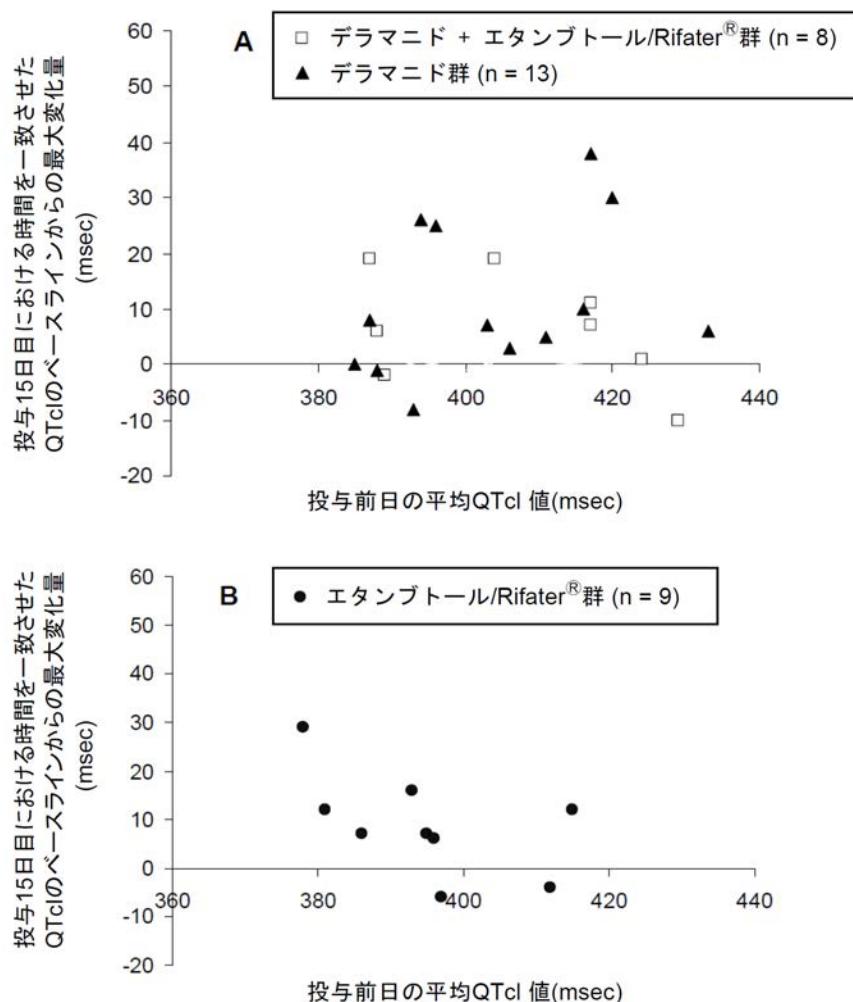


図 2.7.6.2.7-6 被験者ごとの投与 15 日目における時間を一致させた QTcI のベースラインからの最大変化量と投与前日における QTcI (平均値) の関係

<資料番号 5.3.3.4-01 : Figure 9.3.3.1-1 より作成>

iii) 薬物動態/薬力学

被験者ごとの投与 15 日目における時間を一致させた QTcI のベースライン (投与前日) からの変化量と投与 15 日目における血漿中デラマニド濃度及び血漿中代謝物 (DM-6704, DM-6705) 濃度を群別にプロットし、図 2.7.6.2.7-7 及び図 2.7.6.2.7-8 に示した。

時間を一致させた QTcI のベースラインからの変化量と血漿中デラマニド濃度又は血漿中

DM-6705 濃度に相関関係は見られなかった。一方、血漿中 DM-6704 濃度の上昇に伴い QTcI が延長する傾向が見られた。

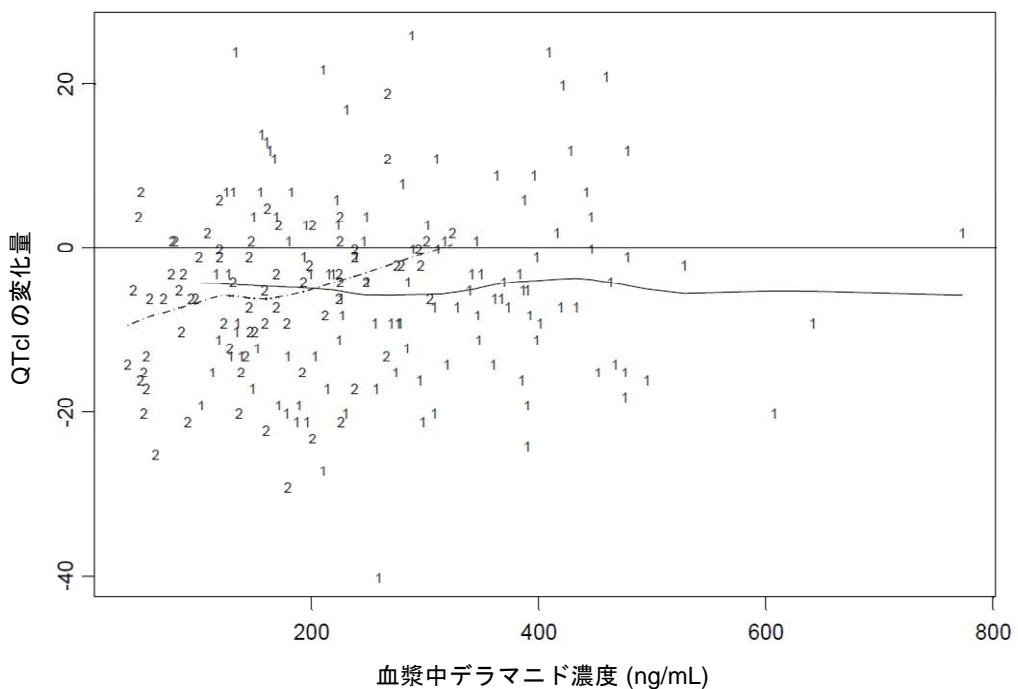


図 2.7.6.2.7-7 被験者ごとの投与 15 日目における時間を一致させた QTcI のベースライン（投与前日）からの変化量と投与 15 日目における血漿中デラマニド濃度の関係

1 : デラマニド群 (n = 13) , 2 : デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 8)

図中の線は LOWESS 回帰による頑健性を示す。

<資料番号 5.3.3.4-01 : Figure 9.4.2-1 より作成>

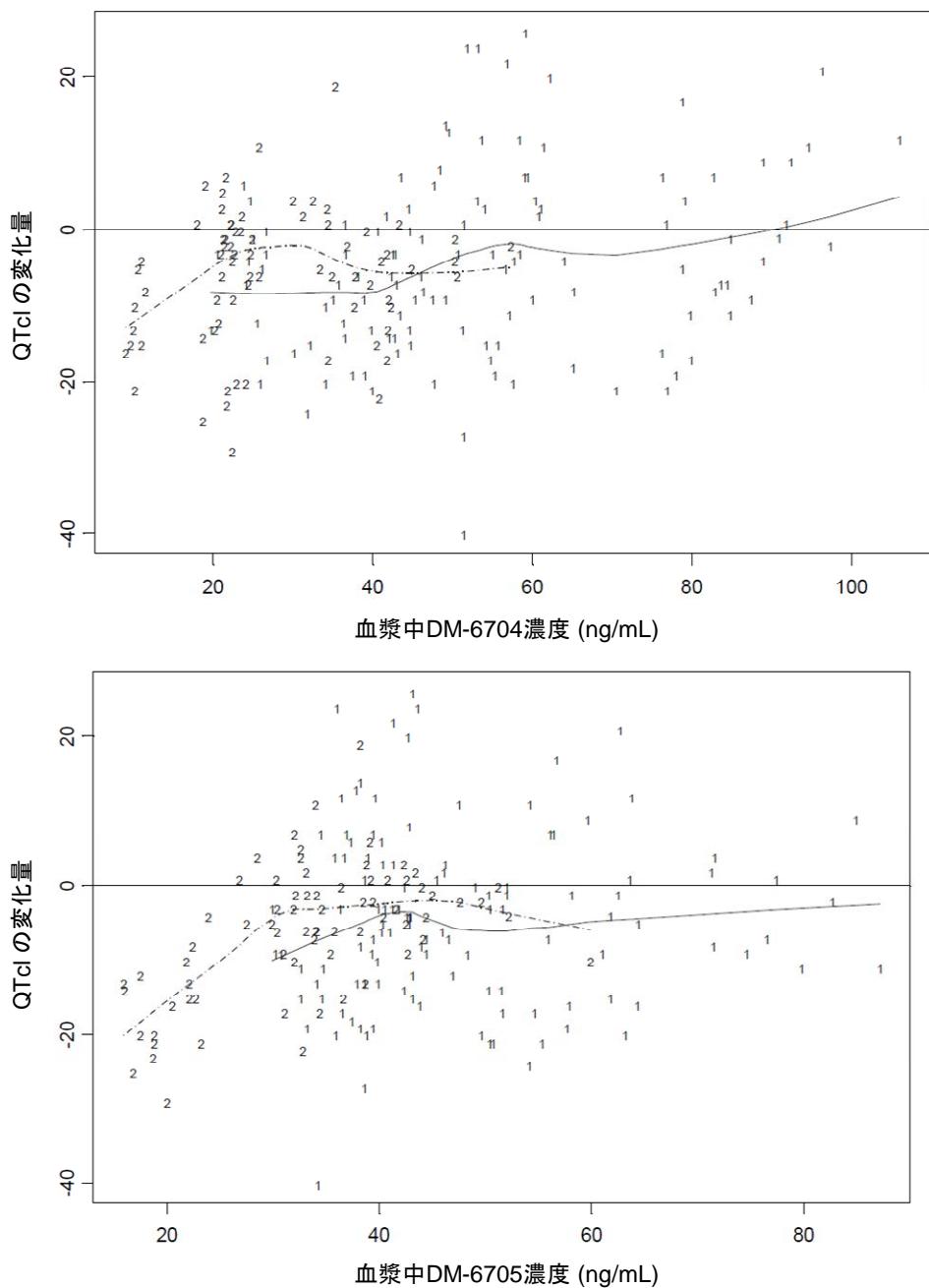


図 2.7.6.2.7-8 被験者ごとの投与 15 日目における時間を一致させた QTcI のベースライン（投与前日）からの変化量と投与 15 日目における血漿中代謝物（DM-6704, DM-6705）濃度の関係

1: デラマニド群 (n = 13), 2: デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群 (n = 8)

図中の線は LOWESS 回帰による頑健性を示す。

<資料番号 5.3.3.4-01 : Figure 9.4.2-2 より作成>

(e) 安全性

i) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.7-14 に示した。

55 例すべての被験者が治験薬（デラマニド又はエタンブトール/Rifater[®]、実薬又はプラセボ）を投与された。19 日間治験薬を投与された被験者は 55 例中 30 例であった。デラマニドを 1 回以上投与された被験者は 25 例であった。そのうち、15 日間すべてデラマニドを投与された被験者は 25 例中 21 例 (84.0%) であった。4 例（いずれもデラマニド + エタンブトール/Rifater[®] 群）がデラマニドの投与期間が 13 日以下であった。

表 2.7.6.2.7-14 治験薬の曝露状況（いずれかの治験薬）

曝露日数 ^a	デラマニド群 (N = 14)	デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 22) ^{b,c}	エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 19) ^c	合計 (N = 55)
1日	1	10	8	19
8日	0	2	2	4
11日	0	1	0	1
14日	0	1	0	1
19日	13	8	9	30
1回以上	14	22	19	55

^a 症例報告書の治験薬の項から、治験薬（デラマニド又はエタンブトール/Rifater[®] [又はこれらに対応するプラセボ]）に対する）曝露日数を算出した。

^b 10 例が、エタンブトール/Rifater[®] の初回投与後に全身性皮疹の有害事象が発現したため、デラマニド投与前に本治験を中止した。

^c 2 例が、治験責任医師等の指示により、視力低下疑いのため本治験を中止した。

＜資料番号 5.3.3.4-01 : Table 10.1.1-1 より作成＞

ii) 有害事象

有害事象を表 2.7.6.2.7-16 に示した。

安全性解析対象 55 例中 50 例 (90.9%) で有害事象が認められた。群別では、デラマニド群で 14 例中 12 例 (85.7%)、デラマニド + エタンブトール/Rifater[®] 群で 22 例中 20 例 (90.9%)、エタンブトール/Rifater[®] 群で 19 例中 18 例 (94.7%) であった。

デラマニド群でよく見られた有害事象（群別で 2 例以上に認められた事象、以下同様）は、腹痛及び頭痛が各 14 例中 3 例 (21.4%)、歯痛が 2 例 (14.3%) であった。デラマニド + エタンブトール/Rifater[®] 群では、全身性皮疹が 22 例中 12 例 (54.5%)、頭痛が 7 例 (31.8%)、腹痛及び着色尿が各 4 例 (18.2%)、恶心、悪寒、GGT 増加及び嗅覚錯覚が各 3 例 (13.6%)、腹部膨満、鼓腸、発熱、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、関節痛、浮動性めまい、ざ瘡、そう痒症、全身性そう痒症及び潮紅が各 2 例 (9.1%) であった。なお、デラマニド + エタンブトール/Rifater[®] 群の 12 例中 10 例で認められた全身性皮疹は、エタンブトール + Rifater[®] の初回投与後に発現し、当該被験者はデラマニド投与前に本治験を中止した。また、エタンブトール/Rifater[®] 群でよく見られた有害事象は、全身性皮疹が 19 例中 9 例 (47.4%)、着色尿が 6 例 (31.6%)、全身性そう痒症及び頭痛が各 4 例 (21.1%)、下痢及び傾眠が各 2 例 (10.5%) で

あった。

iii) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.2.7-16 に示した。

デラマニド群でよく見られた副作用（群別で 2 例以上に認められた事象、以下同様）は、腹痛及び頭痛が各 14 例中 3 例（21.4%）であった。デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群では、頭痛が 22 例中 6 例（27.3%），腹痛が 4 例（18.2%），GGT 増加が 3 例（13.6%），腹部膨満、鼓腸、恶心、ALT 増加、AST 増加、浮動性めまい、そう痒症及び全身性皮疹が各 2 例（9.1%）であった。エタンブトール + Rifater[®]群では、頭痛が 19 例中 4 例（21.1%），下痢及び全身性そう痒症が各 2 例（10.5%）であった。

更に、副作用のうち、デラマニド投与後に発現した事象（いざれかの群で 2 例以上に認められた事象）を表 2.7.6.2.7-15 に示した。その内訳は、デラマニド群で頭痛（14 例中 3 例、21.4%），腹痛（3 例、21.4%），恶心（1 例、7.1%）であった。デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群では（3 例以上に認められた事象のみ記載），頭痛（22 例中 5 例、22.7%），腹痛（4 例、18.2%），GGT 増加（3 例、13.6%）であった。

表 2.7.6.2.7-15 デラマニド投与後に発現した副作用（いざれかの群で 2 例以上に認められた事象）

MedDRA 器官別大分類 基本語	デラマニド群 (N = 14) n (%)	デラマニド + エタンブトール/Rifater [®] 群 (N = 22) n (%)
胃腸障害		
腹部膨満	0 (0.0)	2 (9.1)
腹痛	3 (21.4)	4 (18.2)
鼓腸	0 (0.0)	2 (9.1)
恶心	1 (7.1)	2 (9.1)
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (9.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (13.6)
神経系障害		
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (9.1)
頭痛	3 (21.4)	5 (22.7)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	0 (0.0)	2 (9.1)
全身性皮疹	0 (0.0)	2 (9.1)

MedDRA ver 9.1

<資料番号 5.3.3.4-01 : Table 10.4-2 より作成>

iv) 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡

本治験で死亡例はなかった。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象の発現はなかった。

v) 投与中止に至った有害事象

19例（デラマニド群1例、デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群10例、エタンブトール/Rifater[®]群8例）で、エタンブトール/Rifater[®]（実薬又はプラセボ）の初回投与後、デラマニド（実薬又はプラセボ）の投与前に有害事象（全身性皮疹）が発現した。これら19例の被験者は当該事象の発現により本治験を中止した。

これらの19例以外に、2例（いずれもデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群）が有害事象の発現により本治験を中止した。

vi) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象はなかった。

vii) 臨床検査（コルチゾールを含む）

治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査では、3群共にAPTT及びPTの平均値がわずかに短縮していた。エタンブトール/Rifater[®]群及びデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群で、デラマニド群と比較して好中球数（平均値）の減少が大きかった。

生化学的検査では、デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群で他の2群と比較してALT及びGGTの平均値の上昇が大きかった。デラマニド群で他の2群と比較してコレステロール及び中性脂肪の平均値の上昇が大きかった。血糖の投与前値からの平均変化量がデラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群及びエタンブトール/Rifater[®]群でわずかに大きかったが、臨床的に問題となる可能性のある変動ではなかった。

尿検査の経時的な変動について、特記すべき傾向は認められなかった。

個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常は認められなかった。

viii) バイタルサイン

バイタルサインでは、3群共に収縮期血圧及び拡張期血圧（いずれも臥位）及び脈拍数についてベースラインからのわずかな上昇が認められたが、3例を除き、臨床的に問題となる可能性のある変動（平均値）は認められなかった。

ix) 心電図検査

心電図でカテゴリカルな変動が見られた被験者は、デラマニド + エタンブトール/Rifater[®]群の12例中1例（8.3%）のみであり、当該被験者では心拍数の顕著な変動（投与前日から25%増加、心拍数100 bpm超）が認められた。

(f) 結論

デラマニドとエタンブトール/Rifater[®]の併用により、投与15日目の血漿中デラマニドのC_{max}

及び AUC_r は有意な低下（約 45%）が認められた。

デラマニドとエタンブトール/Rifater[®]の併用により、DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6721 及び DM-6722 の濃度も約 15~45% 低下した。

デラマニドとエタンブトール/Rifater[®]の併用により、血漿中エタンブトール濃度が有意に上昇（約 25%）した。

デラマニドとエタンブトール/Rifater[®]の併用により、リファンピン、イソニアジド及びピラジナミドの血漿中濃度について変化は見られなかった。

デラマニドを単独又はエタンブトール/Rifater[®]と併用で 1 日 1 回投与したところ、血漿中デラマニド濃度は投与 15 日目までに定常状態に達していた。

デラマニドを単独又はエタンブトール/Rifater[®]と併用で 1 日 1 回投与したところ、血漿中デラマニド代謝物濃度は、投与 15 日目までに定常状態に達しなかった。

NAT2 及び CYP2C9 の遺伝子型はデラマニドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。NAT2 の遺伝子型はイソニアジドの薬物動態に影響を及ぼしたため、デラマニドがエタンブトール/Rifater[®]の薬物動態に及ぼす影響は判断できなかった。

時間を一致させた QTcI のベースラインからの変化量について、デラマニド又は DM-6705 濃度との相関関係は認められなかった。DM-6704 濃度の上昇に伴い QTcI が延長する傾向が見られた。

デラマニド 200 mg を単独又はエタンブトール/Rifater[®]と併用で反復経口投与した際の忍容性が認められた。

(4) 付録

(a) 薬物動態

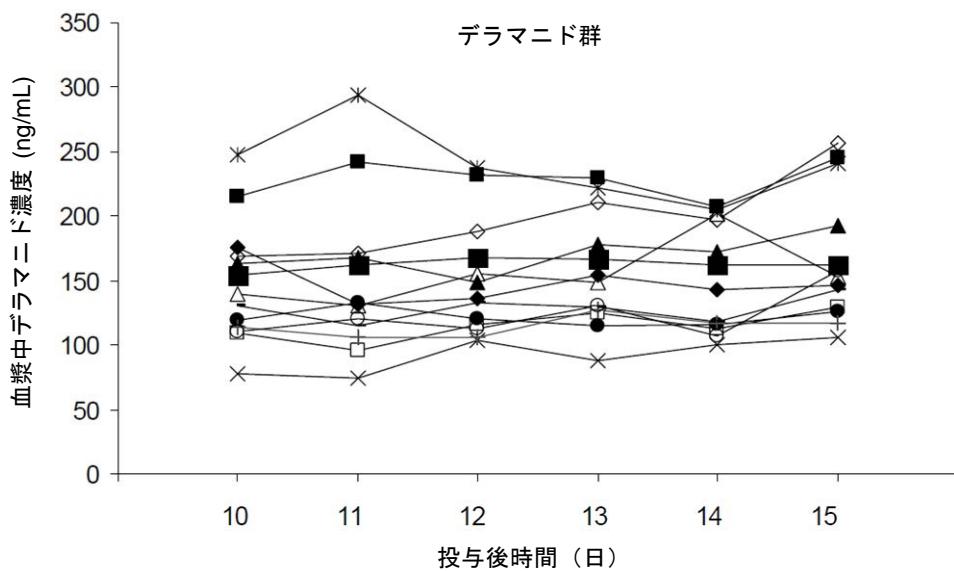


図 2.7.6.2.7-9 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中デラマニド濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-1 より作成>

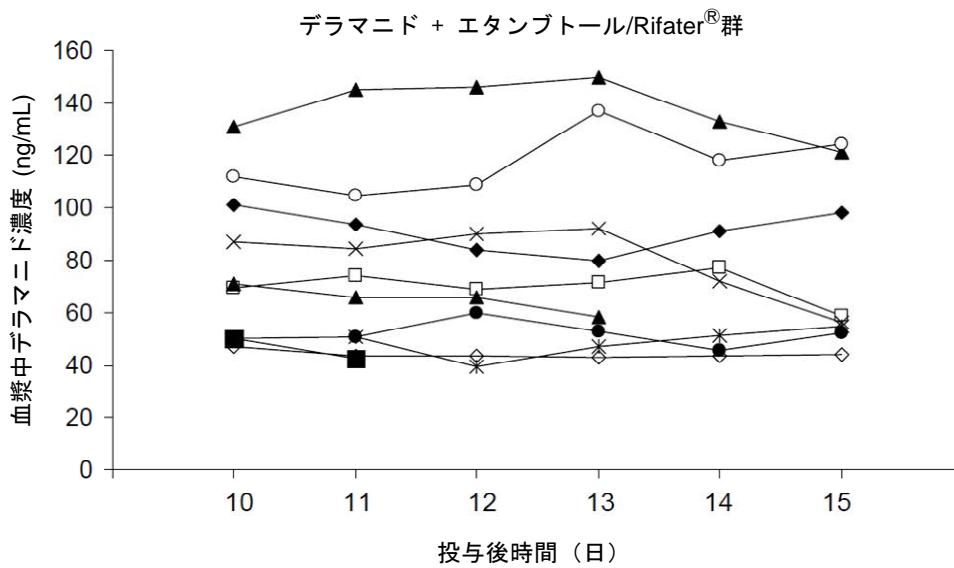


図 2.7.6.2.7-10 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中デラマニド濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-2 より作成>

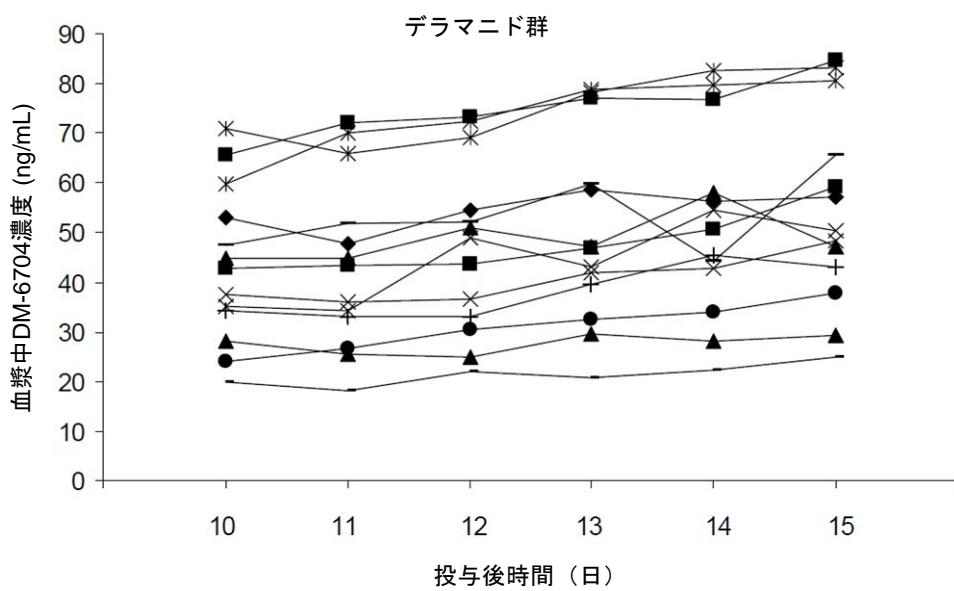


図 2.7.6.2.7-11 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6704 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-3 より作成>

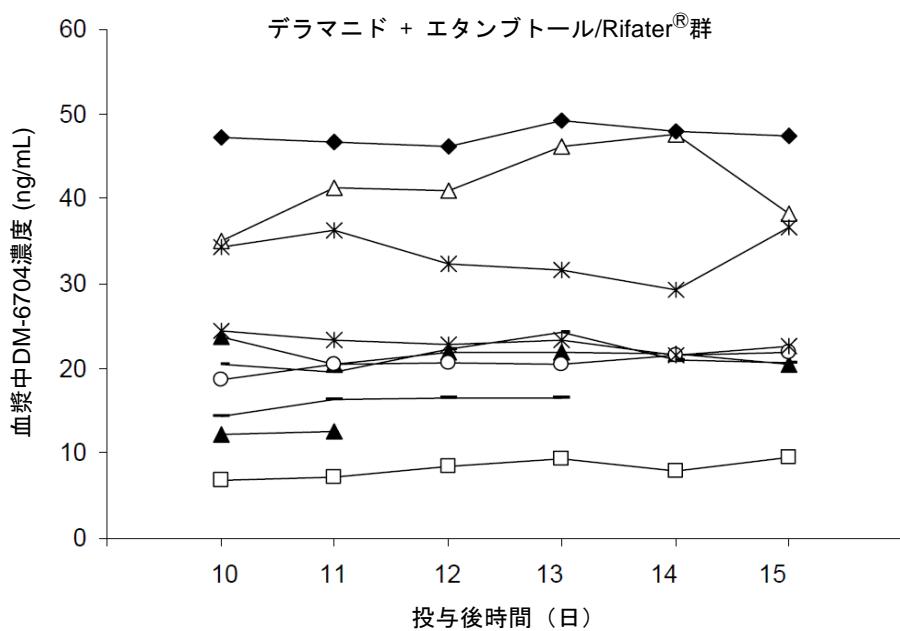


図 2.7.6.2.7-12 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6704 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-4 より作成>

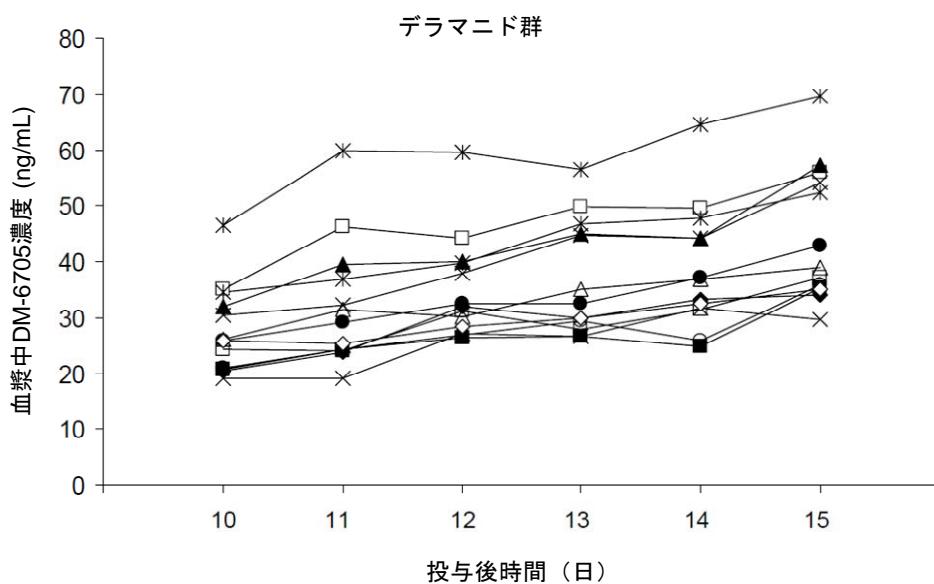


図 2.7.6.2.7-13 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6705 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-5 より作成>

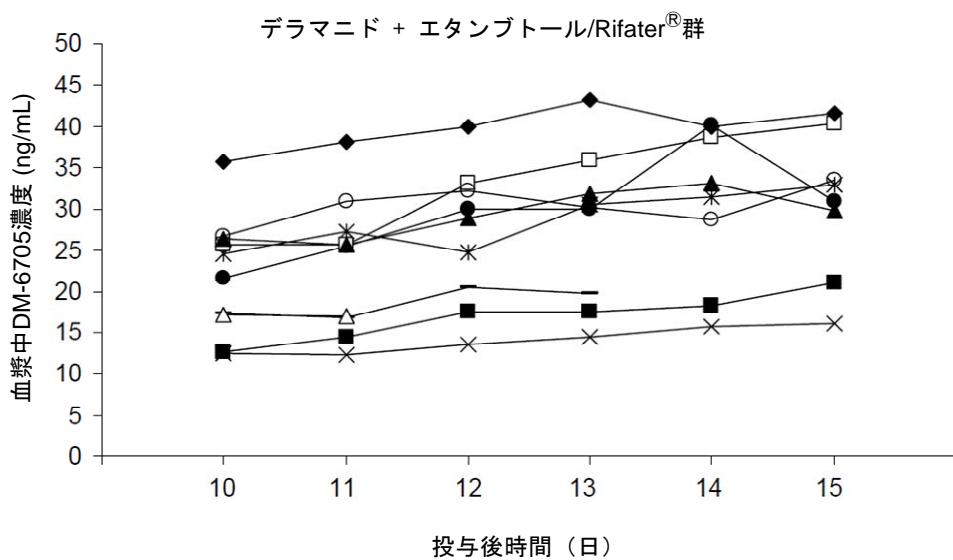


図 2.7.6.2.7-14 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6705 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-6 より作成>

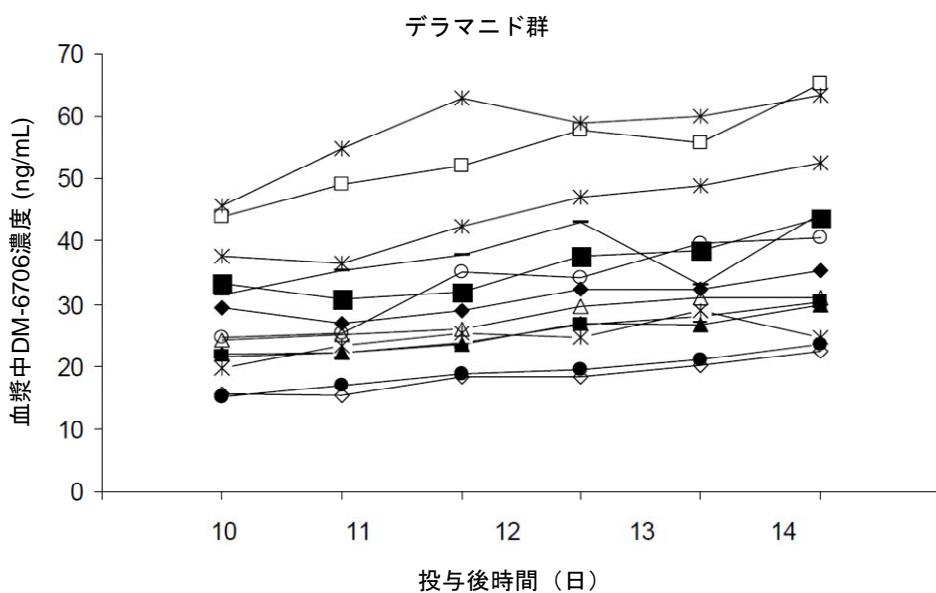


図 2.7.6.2.7-15 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6706 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-7 より作成>

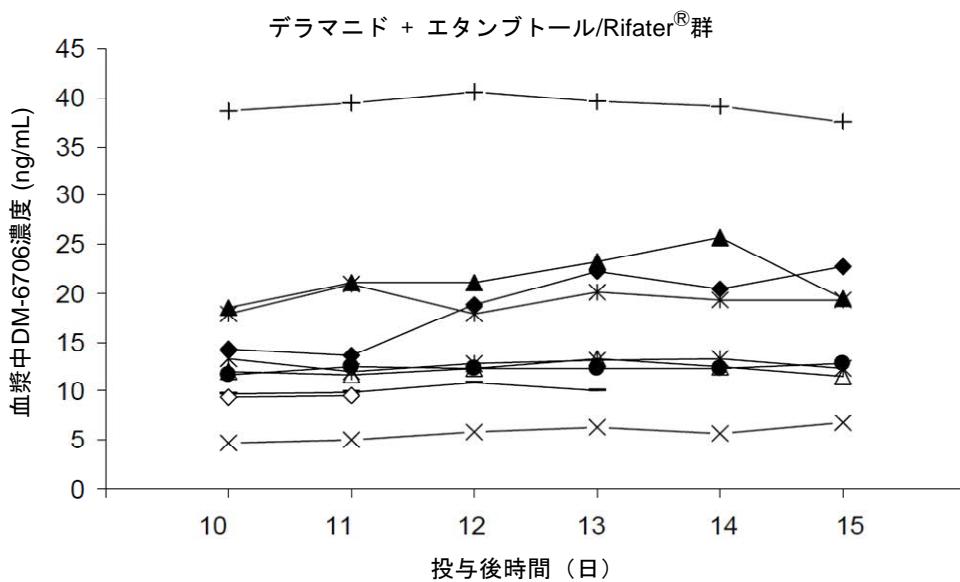


図 2.7.6.2.7-16 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6706 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-8 より作成>

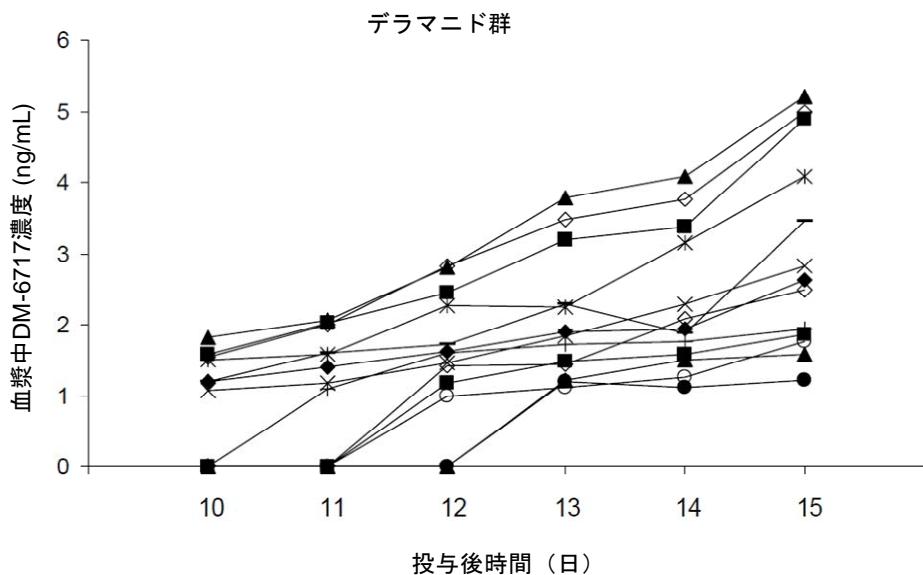


図 2.7.6.2.7-17 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6717 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-9 より作成>

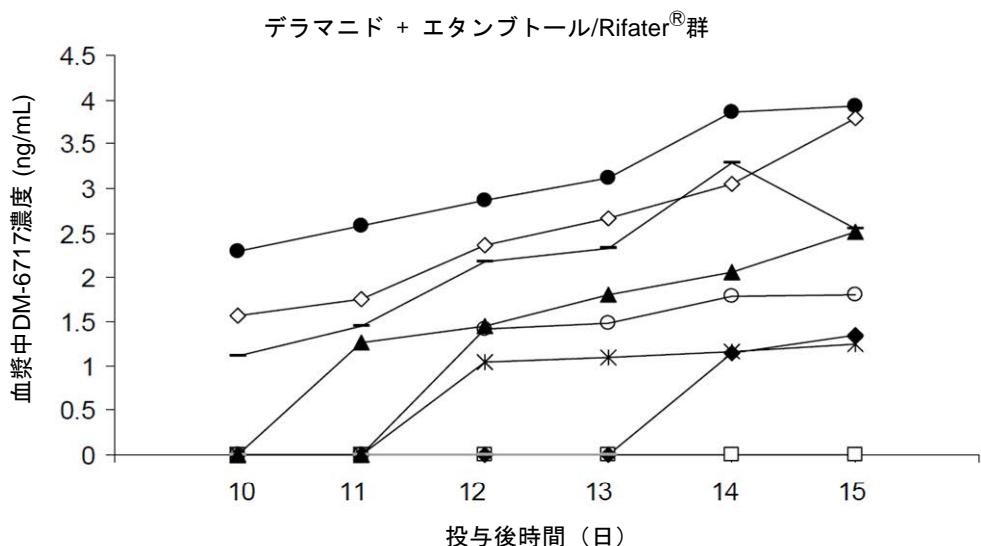


図 2.7.6.2.7-18 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6717 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-10 より作成>

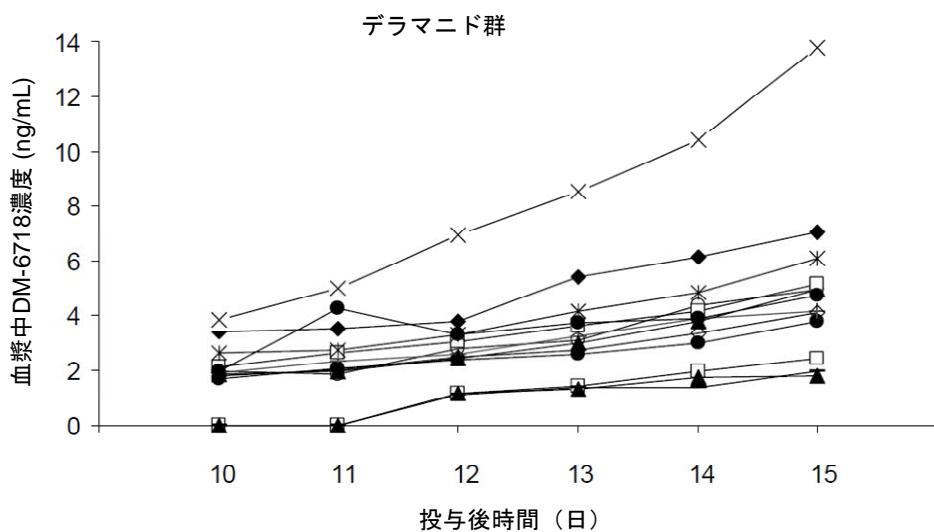


図 2.7.6.2.7-19 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6718 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-11 より作成>

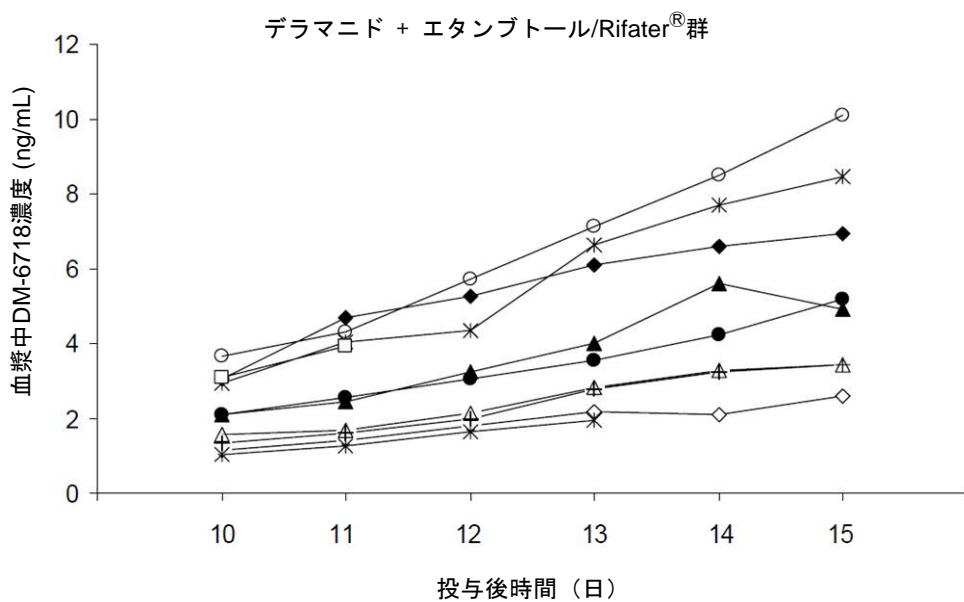


図 2.7.6.2.7-20 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6718 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-12 より作成>

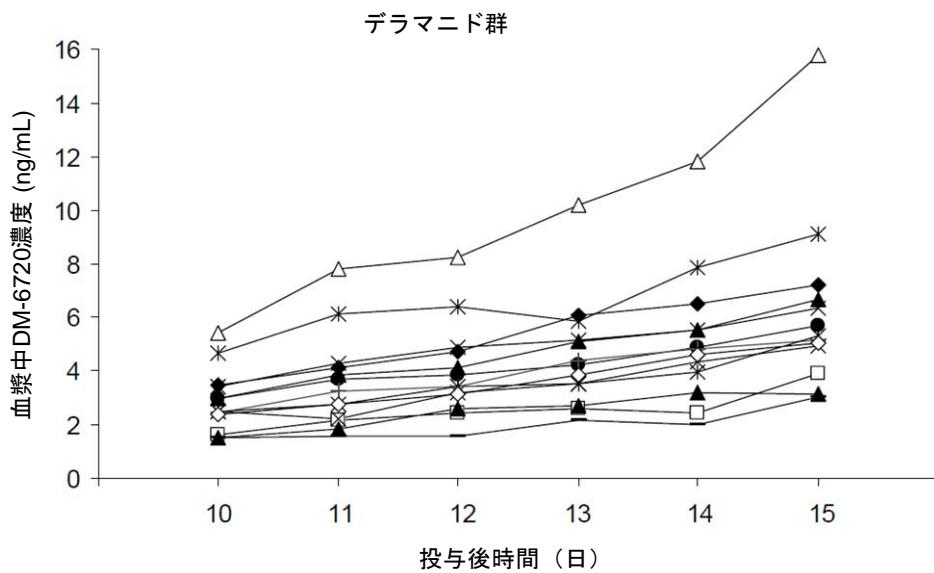


図 2.7.6.2.7-21 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6720 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-13 より作成>

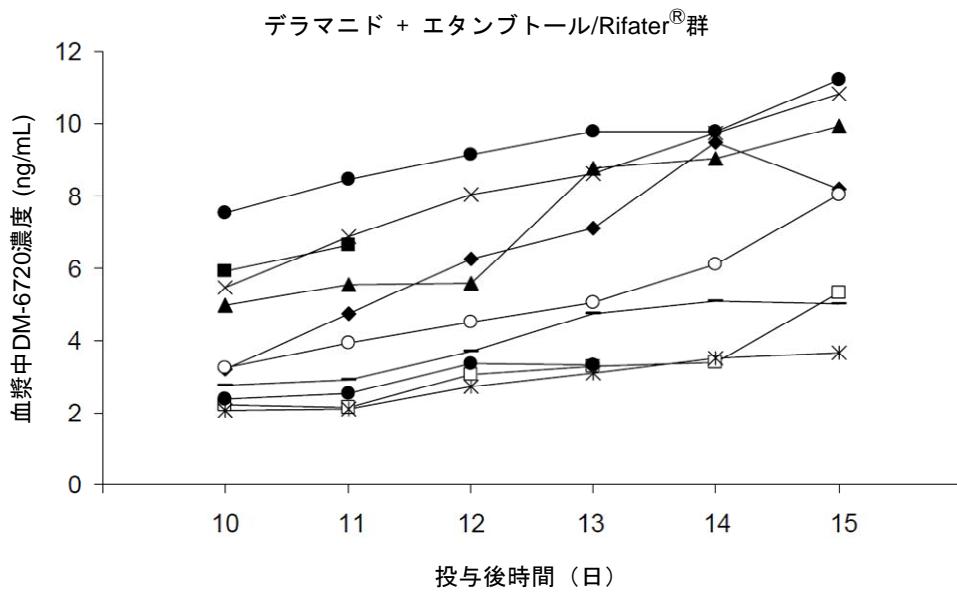


図 2.7.6.2.7-22 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6720 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-14 より作成>

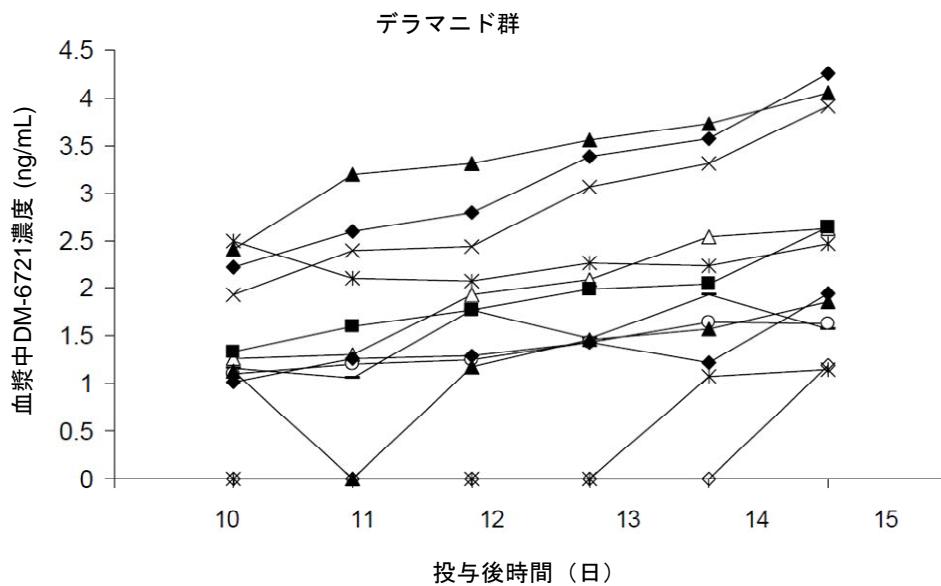


図 2.7.6.2.7-23 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6721 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-15 より作成>

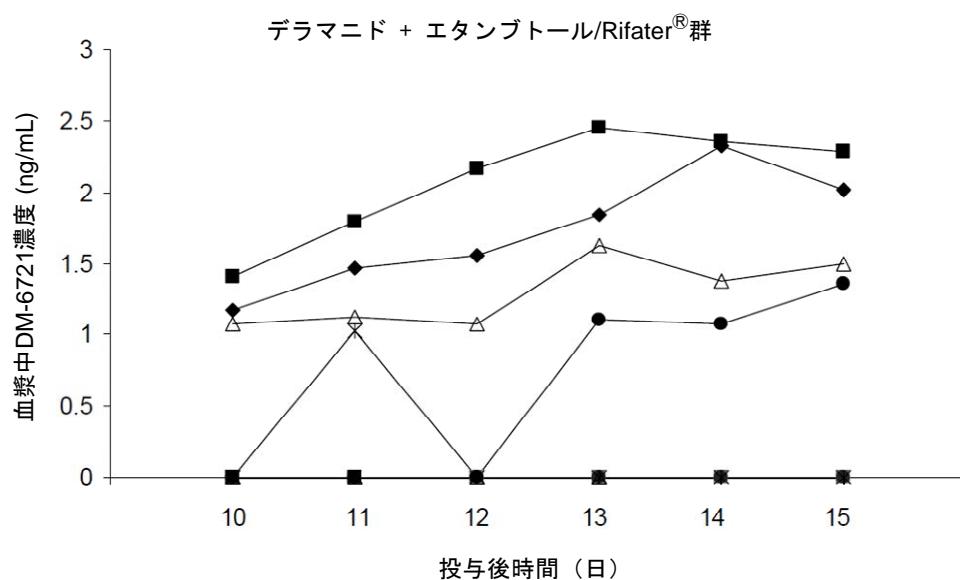


図 2.7.6.2.7-24 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6721 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-16 より作成>

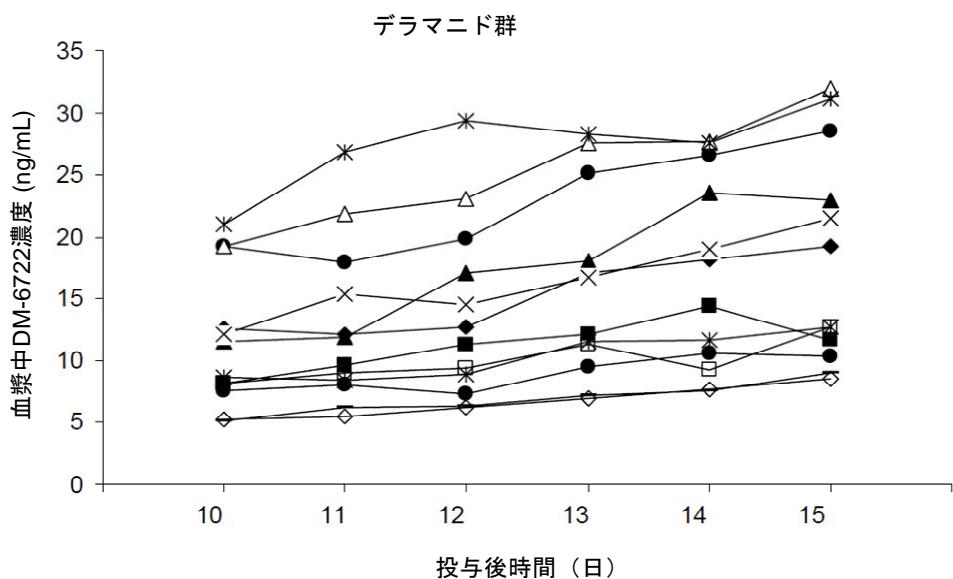


図 2.7.6.2.7-25 デラマニド反復投与時（デラマニド単独投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6722 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-17 より作成>

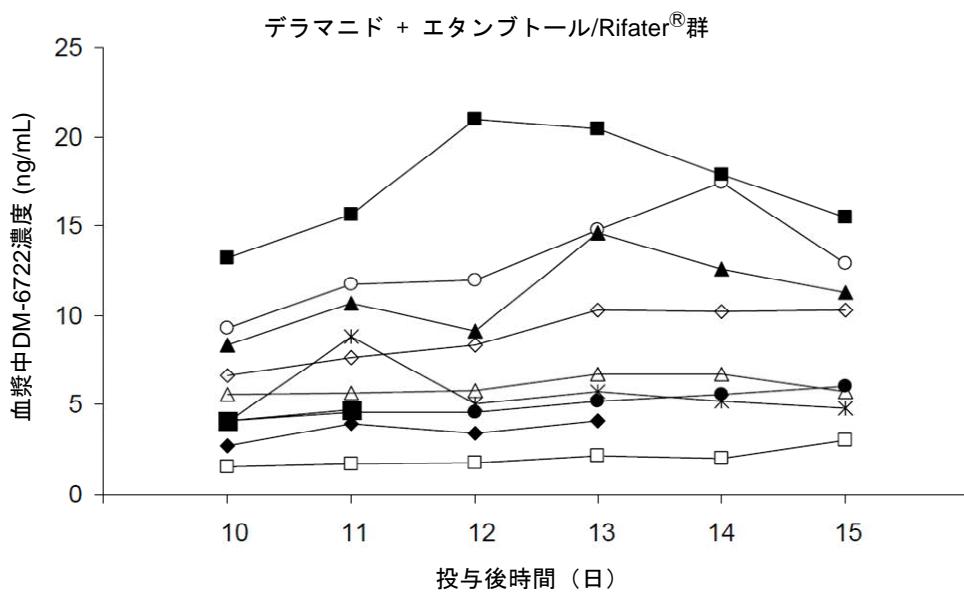


図 2.7.6.2.7-26 デラマニド反復投与時（エタンブトール/Rifater[®]との併用投与時）の被験者ごとの投与前の血漿中 DM-6722 濃度

<資料番号 5.3.3.4-01 : PKF-18 より作成>

(b) 有害事象及び副作用

表 2.7.6.2.7-16 有害事象及び副作用

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象					副作用											
	デラマニド群 (n = 14)		デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)		エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)	デラマニド群 (n = 14)		デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)		エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)					
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%					
全事象 ^b	12	85.7	20	90.9	18	94.7	50	90.9	7	50.0	10	45.5	6	31.6	23	41.8	
耳および迷路障害			1	4.5			1	1.8									
耳不快感			1	4.5			1	1.8									
眼障害	1	7.1	1	4.5	1	5.3	3	5.5	1	7.1					1		
眼瞼痙攣			1	4.5			1	1.8							1		
眼そう痒症	1	7.1					1	1.8	1	7.1					1		
強膜充血	1	7.1					1	5.3	2	3.6							
胃腸障害	6	42.9	7	31.8	4	21.1	17	30.9	4	28.6	7	31.8	4	21.1	15	27.3	
腹部膨満			2	9.1			2	3.6			2	9.1			2		
腹痛	3	21.4	4	18.2	1	5.3	8	14.5	3	21.4	4	18.2	1	5.3	8	14.5	
上腹部痛			1	4.5	1	5.3	2	3.6			1	4.5	1	5.3	2	3.6	
口唇のひび割れ			1	4.5			1	1.8									
下痢	1	7.1	1	4.5	2	10.5	4	7.3	1	7.1			2	10.5	3	5.5	
消化不良	1	7.1	1	4.5			2	3.6	1	7.1	1	4.5			2	3.6	
おくび			1	4.5			1	1.8			1	4.5			1		
変色便			1	4.5			1	1.8			1	4.5			1		
鼓腸			2	9.1			2	3.6			2	9.1			2		
胃食道逆流性疾患			1	4.5			1	1.8			1	4.5			1		
痔出血			1	4.5			1	1.8									
悪心	1	7.1	3	13.6	1	5.3	5	9.1	1	7.1	2	9.1	1	5.3	4	7.3	
歯痛	2	14.3	1	4.5	1	5.3	2	3.6			1			1	5.3	2	3.6
嘔吐																	

^a 全投与期間を通じて 1 事象と数えた。

^b 複数の器官別大分類で見られた場合も 1 症例として数えた。

表 2.7.6.2.7-16 有害事象及び副作用（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				副作用				合計 ^a (n = 55)										
	デラマニド群 (n = 14)	デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)	エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)	デラマニド群 (n = 14)	デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)	エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)											
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%											
全事象 ^b	12	85.7	20	90.9	18	94.7	50	90.9	7	50.0	10	45.5	6	31.6	23	41.8			
全身障害および投与局所様態					1	7.1	5	22.7	2	10.5	8	14.5	1	7.1	1	4.5		2	3.6
無力症					1	7.1			1	5.3	2	3.6	1	7.1				1	1.8
胸部不快感							1	4.5			1	1.8						1	1.8
悪寒							3	13.6			3	5.5							
熱感					1	7.1					1	1.8							
発熱							2	9.1			2	3.6							
口渴							1	5.3	1	1.8									
感染症および寄生虫症							1	4.5	1	5.3	2	3.6			1	4.5		1	1.8
外耳炎									1	5.3	1	1.8			1	4.5		1	1.8
外陰腔真菌感染							1	4.5			1	1.8						1	1.8
傷害、中毒および処置合併症									1	5.3	1	1.8							
擦過傷									1	5.3	1	1.8							
臨床検査							3	13.6			3	5.5			3	13.6		3	5.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加							2	9.1			2	3.6			2	9.1		2	3.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							2	9.1			2	3.6			2	9.1		2	3.6
血中乳酸脱水素酵素増加							1	4.5			1	1.8			1	4.5		1	1.8
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加							3	13.6			3	5.5			3	13.6		3	5.5
代謝および栄養障害							2	9.1	1	5.3	3	5.5			1	4.5		1	1.8
食欲減退							2	9.1	1	5.3	3	5.5			1	4.5		1	1.8

^a 全投与期間を通じて 1 事象と数えた。^b 複数の器官別大分類で見られた場合も 1 症例として数えた。

表 2.7.6.2.7-16 有害事象及び副作用（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				副作用			
	デラマニド群 (n = 14)	デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)	エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)	デラマニド群 (n = 14)	デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)	エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
全事象 ^b	12	85.7	20	90.9	18	94.7	50	90.9
筋骨格系および結合組織障害					8	14.5	7	50.0
関節痛	1	7.1	5	22.7	2	10.5	1	4.5
背部痛			2	9.1			1	4.5
側腹部痛					1	5.3	1	1.8
筋骨格痛			1	4.5			1	1.8
筋痛					1	5.3	2	3.6
四肢痛					1	4.5	1	1.8
					1	4.5	1	1.8
神経系障害	6	42.9	12	54.5	7	36.8	25	45.5
灼熱感			1	4.5			1	4.5
浮動性めまい	1	7.1	2	9.1	1	5.3	4	7.3
体位性めまい					1	4.5	2	9.1
味覚異常					1	4.5		
頭痛	3	21.4	7	31.8	4	21.1	14	25.5
錯覚	1	7.1	1	4.5			2	3.6
嗅覚錯誤					1	5.3	1	7.1
傾眠	1	7.1	1	4.5	2	10.5	4	7.3
精神障害	1	7.1	1	4.5	3	15.8	5	9.1
異常な夢					1	5.3	1	1.8
不安	1	7.1	1	4.5	1	5.3	3	5.5
失見当識			1	4.5	1	5.3	1	5.3
腎および尿路障害	1	7.1	4	18.2	6	31.6	11	20.0
着色尿	1	7.1	4	18.2	6	31.6	11	20.0

^a 全投与期間を通じて 1 事象と数えた。^b 複数の器官別大分類で見られた場合も 1 症例として数えた。

表 2.7.6.2.7-16 有害事象及び副作用（続き）

MedDRA	有害事象					副作用										
	デラマニド群 (n = 14)		デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)		エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)	デラマニド群 (n = 14)		デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)		エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)				
	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%				
全事象 ^b	12	85.7	20	90.9	18	94.7	50	90.9	7	50.0	10	45.5	6	31.6	23	41.8
生殖系および乳房障害																
月経困難症	1	7.1	3	13.6	2	10.5	6	10.9					1	5.3	1	1.8
不正子宮出血																
精巣痛																
膣分泌物	1	7.1														
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	14.3	2	9.1	1	5.3	5	9.1								
咳嗽	1	7.1	1	4.5	1	5.3	3	5.5								
鼻閉																
咽喉頭疼痛	1	7.1	1	4.5	1	5.3	3	5.5								
皮膚および皮下組織障害	4	28.6	15	68.2	11	57.9	30	54.5	2	14.3	4	18.2	2	10.5	8	14.5
ざ瘡																
接触性皮膚炎	1	7.1														
皮膚乾燥	1	7.1	1	4.5												
内方発育毛																
手掌紅斑	1	7.1														
そう痒症	1	7.1	2	9.1	1	5.3	4	7.3								
全身性そう痒症	1	7.1	2	9.1	4	21.1	7	12.7	1	7.1	1	4.5	2	10.5	4	7.3
発疹																
全身性皮疹	1	7.1	12	54.5	9	47.4	22	40.0								
斑状皮疹																
丘疹																
皮膚異常臭																
蕁麻疹	1	7.1														

^a 全投与期間を通じて1事象と数えた。^b 複数の器官別大分類で見られた場合も1症例として数えた。

表 2.7.6.2.7-16 有害事象及び副作用（続き）

MedDRA 器官別大分類 基本語	有害事象				副作用			
	デラマニド群 (n = 14)	デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)	エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)	デラマニド群 (n = 14)	デラマニド + エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 22)	エタンブトル/ Rifater [®] 群 (n = 19)	合計 ^a (n = 55)
全事象 ^b	12 発現 例数	85.7 %	20 発現 例数	90.9 %	18 発現 例数	94.7 %	50 発現 例数	90.9 %
血管障害	1 発現 例数	7.1 %	2 発現 例数	9.1 %	1 発現 例数	5.3 %	4 発現 例数	7.3 %
潮紅	1 発現 例数	7.1 %	2 発現 例数	9.1 %	1 発現 例数	5.3 %	4 発現 例数	7.3 %
					7 発現 例数	50.0 %	10 発現 例数	45.5 %
							6 発現 例数	31.6 %
							23 発現 例数	41.8 %

事象名 : MedDRA ver 9.1

^a 全投与期間を通じて 1 事象と数えた。

^b 複数の器官別大分類で見られた場合も 1 症例として数えた。

治験薬との関連性を「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連があるかもしれない」, 「おそらく関連なし」, 「関連なし」の 5 分類で判定した。

「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連があるかもしれない」と判定されたものを「副作用」とした。

空欄は該当例数がゼロである。

<資料番号 5.3.3.4-01 : CT-7.2.1, CT-7.2.2, CT-7.3.1, CT-7.3.2 より作成>